MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AM HODEN UND AM HYPOPHYSENVORDERLAPPEN DES HUNDES UNTER DEN BEDINGUNGEN EINES EXPERIMENTELLEN UNILATERALEN KRYPTORCHISMUS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
MANFRED EGGEN
aus Mönchengladbach

Bonn 1977

MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AM HODEN UND AM HYPOPHYSENVORDERLAPPEN DES HUNDES UNTER DEN BEDINGUNGEN EINES EXPERIMENTELLEN UNILATERALEN KRYPTORCHISMUS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
MANFRED EGGEN
aus Mönchengladbach

Bonn 1977

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. L. WEISSBACH
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. R. MÜLLER

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. W. VAHLENSIECK

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, Witterschlick

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. DER EXPERIMENTELLE UNILATERALE KRYPTORCHISMUS BEIM HUND, EIN MODELL ZUR ABKLÄRUNG ERWORBENER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN BEI LAGEANOMALIE DES HODENS 6

A. Fertilitätsuntersuchungen bei Patienten mit Kryptorchismus 6

1. Fertilitätsuntersuchungen bei einseitigem Kryptorchismus 6

2. Veränderungen des Keimepithels des orthotopen Hodens bei einseitigem Kryptorchismus 9

3. Fertilitätsuntersuchungen bei Patienten mit beidseitigem Kryptorchismus 11

B. Tierexperimenteller Kryptorchismus zur Abklärung klinisch bekannter andrologischer Befunde 14

II. DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 15

A. Material 15

1. Einteilung der verschiedenen Tiergruppen 15

a) Hodenentwicklung bei Hunden im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren 15

b) Hunde mit einseitiger Hodenverlagerung ohne HCG 17

c) Hunde mit einseitiger Hodenverlagerung und HCG-Applikation 17

2. Versuchsablauf 17
a) Narkose 17
b) Operation zur Herstellung eines einseitigen Kryptorchismus 18
c) Hodenbiopsie 18
d) HCG-Dosierung im Experiment 19
e) Kastration 19
f) Hypophysektomie 19

B. Methode 20

1. Untersuchungen am Hoden 20
a) Histologische Technik 20
- Fixierung 20
- Anfertigung der Schnitte 21
- Färbetechnik 21
b) Bestimmung des Tubulusdurchmessers 22
c) Ermittlung der Tubulusfläche 23
d) Berechnung und statistische Auswertung 25

2. Untersuchungen an der Hypophyse 29
a) Theoretische Grundlagen 29
b) Untersuchungstechnik und Auswertung 30
aa) Histologie 30
bb) Immunenzymzytochemische Hormondarstellung 30
cc) Auswertungsmethodik 31
- Bestimmung der Flächen- bzw. Volumenanteile 31
- Ermittlung der Plasma-Kern-Relation 33
- Messung des Kern- und Zelldurchmessers 34

C. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen 35

1. Die Entwicklung des Hodentubulusdurchmessers bei normalen Beagle-Hunden 35

2. Die Tubulusfläche des Hodens beim einseitigen Kryptorchismus 42

a) Hunde ohne HCG-Behandlung 42

b) Hunde mit HCG-Behandlung 42

3. Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen an der Hypophyse 49

III. DISKUSSION 55

IV. ZUSAMMENFASSUNG 68

V. LITERATURVERZEICHNIS 71

VI. LEBENSLAUF 91

I. DER EXPERIMENTELLE UNILATERALE KRYPTORCHISMUS BEIM HUND, EIN MODELL ZUR ABKLÄRUNG ERWORBENER FERTILITÄTSSTÖRUNGEN BEI LAGEANOMALIE DES HODENS

A. Fertilitätsuntersuchungen bei Patienten mit Kryptorchismus

Degenerative Veränderungen am Keimepithel des retinierten Hodens bei einseitiger Hodendystopie wurden von klinischer Seite beschrieben (7, 8, 12, 13, 14, 31, 32, 39, 50, 51, 64, 65, 70, 87, 92, 95, 97, 99, 101, 110, 111) und auch im Experiment nachgewiesen (19, 20, 23, 37, 62, 69, 71, 78, 80, 100, 108, 122, 124).
Durch verschiedene Verfahren wie Ejakulatsuntersuchung, Hormonanalysen und morphologische Beurteilung des skrotalen Hodens läßt sich nachweisen, daß auch am normal ins Skrotum descendierten Hoden bei einseitiger Dystopie Schäden auftreten können.

1. Fertilitätsuntersuchungen bei einseitigem Kryptorchismus

Man kann annehmen, daß bei einseitigem Kryptorchismus der normal positionierte Hoden genug Sperma (76) produziert und die Zeugungsfähigkeit sicherstellt (26). Eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Qualitätsminderung des Ejakulats würde bei normal ausgebildeten Samenwegen auf eine degenerative Veränderung des skrotalen Hodens hinweisen.
NIERMANN schließt aus einer Untersuchung der Spermiogramme von 80 Patienten mit einseitiger Hodenretention, von denen 40 eine Azoospermie und 15 eine Oligozoospermie 3. Grades hatten, daß nicht nur die Funktion des kryptorchen, sondern auch die des normal gelagerten Hodens gestört ist (84, 85, 86).
Bei unbehandeltem unilateralem Hodenhochstand rechnet STRAUB in mindestens 2/3 der Fälle mit Infertilität (117).

DOEPFMER und NIENABER untersuchten 87 Erwachsene mit einseitiger Descensusstörung auf ihre Fertilität. 55 der Untersuchten waren bereits vorbehandelt - 12 vor und 43 nach dem 10. Lebensjahr. Als untere Grenze der Norm wurden 20 Mio. Spermien pro ml mit guter Motilität und Morphologie angesehen. Die angefertigten Spermiogramme zeigten bei 32 % eine wahrscheinliche Fertilität und bei 27 % eine Infertilität an. Bei den subfertilen Patienten waren 1 Mio. bis 20 Mio. Spermien mit schlechter Motilität und pathologischer Morphologie nachweisbar (26).
MICHELSON stufte bereits in einer Untersuchung von 28 Patienten mit einseitigem Kryptorchismus 23 Männer, die weniger als 40 Mio. Spermien pro ml hatten, in die Gruppe der Subfertilen ein (76). HECKER und auch KNORR sehen die Fertilitätsprognose bei einseitiger Hodendystopie als ungünstig an (43, 66, 67). Nach SCHIRREN und STEENO treten bei 50 bis 80 % der Patienten mit einseitigem Hodenhochstand Fertilitätsstörungen auf (105).
Eine Übersicht zum Teil ähnlicher Ergebnisse auch anderer Autoren gibt Tabelle I, S. 8.
Nach HCG-Behandlung der Patienten mit unilateralem Kryptorchismus registrierte SEGUY nur in 27 % der Fälle eine volle Fertilität. Bei operativer Behandlung konnten lediglich 14 % der Patienten eine volle Fertilität erreichen (107).

Andere Autoren berichten jedoch, daß auch bei einseitigem Kryptorchismus die Fertilität in der Regel gesichert sei (18/118) bzw. Infertilität nur in vereinzelten Fällen auftrete.
ALBESCU und Mitarbeiter untersuchten 1204 Jungen, die wegen Kryptorchismus behandelt worden waren. Eine solche Behandlung erfuhren jedoch nur 400 von ihnen vor der Pubertät. 21 Jungen dieser Teilgruppe zeigten bei einem unilateralen Kryptorchismus eine altersentsprechende Sexualentwicklung und normale Hodengröße, nur ein einziger wies eine Oligozoospermie auf (1).

Tabelle I

Autor	Zahl der Patienten	fertil	sub-fertil	infertil
HANSEN (1946)	71	63 %	31 %	6 %
MICHELSON (1952)	28	18 %	61 %	21 %
RABOCH & ZAHOR (1955)	66	32 %	21 %	47 %
SCOTT (1961)	34	29 %	27 %	44 %
MACK (1953)	60	19 %	58 %	23 %
DOEPFMER & NIENABER (1968)	87	32 %	41 %	27 %

Ergebnisse von Fertilitätsuntersuchungen an Patienten mit einseitiger Hodendystopie (nach DOEPFMER und NIENABER 1968)

Aus den genannten Untersuchungen ergibt sich somit eine Mehrzahl von Hinweisen, die für eine Schädigung des skrotalen Hodens bei einseitigem Kryptorchismus sprechen.

2. Veränderungen des Keimepithels des orthotopen Hodens bei einseitigem Kryptorchismus

NELSON beschrieb eine Aplasie der Keimzellen im skrotalen Hoden dreier Knaben (Alter: 6, 10 und 12 Jahre) mit einseitigem Kryptorchismus. An zwei weiteren Knaben im Alter von 8 und 9 Jahren stellte er eine Reduzierung der Zahl der Keimzellen in beiden Hoden fest. Bei zwei infertilen Männern, die wegen einseitiger Hodendystopie mit 12 Jahren operiert worden waren, zeigte die Biopsie des ehemals dystopen Hodens keine Spermatogenese, während Biopsien der seit Geburt skrotalen Hoden, Tubuli mit fortgeschrittener Fibrose und Hypoplasie der Keimzellen aufwiesen (82).
Daß der Tubulusdurchmesser dystoper Hoden weit unter dem normaler Hoden liegt, zeigte BRAREN anhand der Hodenbiopsien von Patienten im Alter von 3 bis 15 Jahren. Eine Unterentwicklung des spontan descendierten Hodens ergaben beidseitige Biopsien bei Kindern mit unilateralem Kryptorchismus: ihr orthotoper Hoden glich in Tubulusdurchmesser und Morphologie des Keimepithels dem kontralateralen, undescendierten Hoden (11).
Bestätigende Ergebnisse lieferten CANLORBE und LANGE. Bei 7 Patienten mit einseitiger Hodendystopie fanden sie die Histologie des orthotopen Hodens mit der des dystopen vergleichbar (13/14).
Auch WEISSBACHund IBACH kamen bei der Biopsie von 22 Knaben mit unilateralem Kryptorchismus und 10 Knaben mit bilateralem Kryptorchismus zu diesem Ergebnis. Die Kinder, deren Alter zwischen 4 1/2 und 10 Jahren lag, wurden anläßlich der Funiculyse und Orchidopexie beidseitig biopsiert. Die quantitativen Parameter waren der Tubulusdurchmesser und die Tubulusfläche des

Hodens. Tubulusdurchmesser und Tubulusfläche der orthotopen und dystopen Hoden beim unilateralen Kryptorchismus zeigten im Vergleich zu beidseits normotopen Hoden signifikant niedrigere Werte (129).
Eine degenerative Veränderung des Samenepithels im skrotalen Hoden stellten BAY, MATTHAES und SCHIRREN bei einseitiger Retention bei 58 % der Fälle fest (5).
Eine deutliche Verminderung der Mittelwerte der Spermatogonienzahl und des Tubulusdurchmessers descendierter und undescendierter Hoden im Vergleich mit einem Normalkollektiv wies eine Arbeitsgruppe um STÄDTLER durch histometrische Untersuchungen nach (115).
Bei 125 Patienten mit einseitiger Hodendystopie ergaben beidseitige Biopsien einen Reifungsrückstand nicht nur des dystopen, sondern auch des skrotalen Hodens gegenüber der Norm (46). HECKER fand bei der Untersuchung von 6- bis 10-jährigen Knaben mit einseitiger Hodendystopie, daß nur 43 % der skrotalen Hoden die altersspezifische Reife erreichten. Diese Ergebnisse verschlechterten sich auf einen Wert von 36 % bei 11- bis 15-jährigen Knaben. Dies bedeutet, daß 2/3 der Patienten mit unilateralem Kryptorchismus auf Grund der Schädigung des samenbildenden Epithels später als sub- oder infertil angesehen werden müssen (48).
HECKER und Mitarbeiter forderten 1964 und 1967 als Ergebnis ihrer Studien zum "Kryptorchismusproblem", daß der Hoden mit dem 5. bis 6. Lebensjahr im Skrotum liegen sollte: der Tubulusdefekt würde sonst mit zunehmendem Alter größer und es resultiere daraus eventuell Infertilität. Diese Forderung nach Behandlung bis zum 5. Lebensjahr beruhte auf der Vorstellung der phasenhaften Entwicklung des Hodens (16, 74, 98), wonach sich der Hoden bei der Geburt in der Ruhephase, ab dem 5. Lebensjahr in der Wachstumsphase, ab dem 10. Lebensjahr in der Reifungsphase und ab dem 15. Lebensjahr in der ausgereiften Phase befand.

Seit der Publikation von STÄDTLER (113) gilt das Vierphasenmodell als überholt. Nach seinen Untersuchungen geht die Entwicklung des Hodens kontinuierlich vor sich. Er fordert eine Orchidopexie bis spätestens zum Abschluß des zweiten Lebensjahres. Nach einer erneuten Analyse ihres umfangreichen bioptischen Materials - 201 Biopsien wurden histologisch untersucht - kamen HECKER, HIENZ und MENGEL (49) zu folgenden Ergebnissen: der descendierte Hoden wies bei unilateralem Kryptorchismus bei 12,5 % der Patienten einen vollständigen Spermatogonienschwund, bei 47 % eine Spermatogonienverminderung und bei nur 40,5 % eine normale Spermatogonienzahl auf. Eine Verminderung der Spermatogonienzahl in der Altersgruppe 0 bis 2 Jahre ließ sich nicht nachweisen. Ebenso fand sich eine deutliche Reduzierung des Tubulusdurchmessers erst jenseits des 2. Lebensjahres. Der Tubulusdurchmesser zeigte sich nur bei 30,2 % von 136 Untersuchten zwischen 0 und 15 Jahren innerhalb der Norm. HÖSLI fand bei jedem 6. der 68 Knaben, deren beide Hoden er anläßlich der Orchidopexie bei einseitigem Maldescensus testis biopsierte, eine dermaßen starke Minderung der Spermatogonienzahl auch im skrotalen Hoden, daß er für diese Patienten keine Nachkommen erwartete (56/57).
Auch ORTLIEB beschrieb bei 65 % der untersuchten Patienten eine Spermatogonienverminderung im descendierten Hoden (89). HEDINGER (50) bestätigt diese Ergebnisse, daß bei Kryptorchismus frühest nachweisbare Veränderungen ab dem 2. Lebensjahr gefunden werden. Diese Autoren fordern deshalb eine Orchidopexie bis spätestens zum Abschluß des 2. Lebensjahres.

3. Fertilitätsuntersuchungen bei Patienten mit beidseitigem Kryptorchismus

Nach NIERMANN (86) sind beidseitig Kryptorche in 100 % der Fälle infertil. HÖSLI (57) untersuchte die Biopsien von beidseitig Kryptorchen. Der erhebliche Schwund der Spermatogonienzahl - so sein Ergebnis - schließt spätere Fertilität aus.

KARCHERS (63) Analyse von 13 Patienten mit beidseitigem Maldescensus testis ergab nur einen Fall von Fertilität. Dasselbe Ergebnis resultiert ebenfalls aus anderen Untersuchungen (12) (s. auch Tab. II, S. 13).
Ein bilateral unkorrigierter Maldescensus testis schließt nach den mitgeteilten Untersuchungsbefunden die spätere Fertilität mit großer Wahrscheinlichkeit aus (s. Tab. II, S. 13).

Tabelle II

Autor	Zahl der Fälle	Befund im Spermiogramm	Fertilität %
HANSEN (1949)	9	9 x Aspermie	0
RABOCH & ZAHOR (1955)	6	6 x Aspermie	0
DOEPFMER (1960)	1	1 x Cryptospermie	0
MACK et al. (1961)	21	16 x Aspermie 5 x Teratospermie	0

Spermiogramm und Fertilität bei unbehandeltem, beidseitigen, pathologischen Hodenhochstand (KARCHER 1967)

B. Tierexperimenteller Kryptorchismus zur Abklärung klinisch bekannter andrologischer Befunde

Obwohl sich bei der einseitigen Hodendystopie ein Hoden in normaler Lage befindet, ergeben Ejakulatuntersuchungen, Biopsiebefunde und registrierte Vaterschaften in vielen Fällen eine eingeschränkte Fertilität.

In diesem Zusammenhang ist die Mitteilung von SHIRAI (108) wichtig, der von einer erhöhten Gonadotropinsekretion und von ausgedehnten degenerativen histologischen Veränderungen bei einem 25 Jahre alten Mann mit erworbenen unilateralem Kryptorchismus nach Herniotomie im Alter von 11 Jahren berichtet.

Die vorliegende Arbeit möchte klären, ob die experimentelle Verlagerung eines normalen Hodens zu einer Schädigung des Tubulusapparates in beiden Hoden führen kann. Ferner soll untersucht werden, ob die Applikation von HCG während der Dauer des experimentellen Kryptorchismus eine in anderen Studien (120, 77) gesicherte Degeneration des Tubulusapparates aufzuhalten oder gar zu vermeiden vermag und ob das von WALSH (123) an Ratten mit zwei Wochen altem unilateralem Kryptorchismus gewonnene Ergebnis einer Erhöhung des Serum-LH um 30 % und des Serum-FSH um 20 % auf Beagle-Rüden übertragbar und eine Änderung der Gonadotropin- und Prolaktinsezernierenden Zellen der Hypophyse feststellbar ist.

Als Parameter dieser quantitativen Aussagen wurden für die Messungen am Hoden festgelegt: 1. der Tubulusdurchmesser, 2. die Tubulusfläche und für die Messungen an der Hypophyse 3. die Flächenvolumenprozente, 4. die Plasma: Kern-Relation, 5. der Zell- und der Kern-Durchmesser der Prolaktin- und Gonadotropin-Zellen.

II. DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. Material

Die Untersuchungen wurden an 84 Beagle-Rüden vorgenommen. Das Alter der Hunde lag zwischen 8 Wochen und 2 Jahren (s. Tab. III, S. 16).
Bei den Tieren handelte es sich um reinrassige Exemplare aus Inzuchtstämmen.+
Die Tierhaltung erfolgte über die Dauer des Versuches unter möglichst konstanten Bedingungen in Boxen zu je einer Gruppe. Als Nahrung dienten Trockenfutter und Wasser nach Belieben.

1. Einteilung der verschiedenen Tiergruppen

a) Hodenentwicklung bei Hunden im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren

Die 84 Hunde dieser Gruppe dienten zur Feststellung der normalen Entwicklung des Tubulusdurchmessers, einige von ihnen als Kontrolltiere zur Bestimmung der Tubulusfläche und als Kontrolltiere für die Messungen an der Hypophyse.

Von den unter b) und c) aufgeführten Versuchstieren wurden die Ausgangsbiopsien zur Ermittlung des normalen Tubulusdurchmessers präpuberaler Hunde herangezogen und in die Gruppe a) aufgenommen.

+Der Schering AG, Bergkamen, Berlin, sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Tiere gedankt.

Tabelle III

Alter	Zahl der Tiere
8 Wochen	20
10 Wochen	6
14 Wochen	2
17 Wochen	3
5,5 Monate	4
6 Monate	6
9 Monate	3
18 Monate	2
24 Monate	38
	84

b) Hunde mit einseitiger Hodenverlagerung ohne HCG

Die Gruppe XII bestand aus 9 Beagle-Rüden. 4 Hunde dienten als Kontrolle. Versuchstiere waren die Hunde Nr. 2809, 2818, 2823, 2826 und 2828. Bei Versuchsbeginn waren die Tiere 2 Monate alt. Bei ihnen bestand 3 1/2 Monate lang ein unilateral experimenteller Kryptorchismus. Bei Versuchsbeginn wogen die Hunde durchschnittlich 3,1 kg, am Ende des Versuches 9,6 kg.

c) Hunde mit einseitiger Hodenverlagerung und HCG-Applikation

Die Gruppe III bestand aus 6 Beagle-Rüden. 2 Tiere dienten als Kontrolle, kein Kryptorchismus. Die Versuchstiere hatten einen über 3 Monate bestehenden unilateralen Kryptorchismus. Allen Tieren wurde HCG injiziert. Versuchstiere waren die Hunde Nr. 2735, 2736, 2737 und 2738. Bei Versuchsbeginn waren die Tiere 10 Wochen alt. Das Durchschnittsgewicht der Hunde betrug bei Versuchsbeginn 3,6 kg, bei Versuchsende 9,5 kg.

2. Versuchsablauf

a) Narkose

15 min. vor der Narkose erhielten die Tiere als Prämedikation COMBELEN^{R} (Bayer Leverkusen), das in einer Dosierung von 0,25 bis 0,5 mg pro kg Körpergewicht i.m. verabreicht wurde. Eine ausreichende Allgemeinanästhesie wurde durch i.v.-Injektion von NEMBUTAL^{R} (Pentobarbital Natrium; Abbott S.A.; 25 mg pro kg Körpergewicht) erzielt. Die Narkosetiefe kontrollierten wir durch Beobachtung des Reflexverhaltens. Biopsien und Hodenverlagerungen nahmen wir unter Zuhilfenahme dieses Anästhesieverfahrens vor.

b) Operation zur Herstellung eines einseitigen Kryptorchismus

Nach pararektalem Hautschnitt und Spaltung der Externus-Aponeurose wurde der Funiculus spermaticus im Leistenkanal aufgesucht und unter stumpfem Lösen von seiner Unterlage nach distal verfolgt. Der Hoden wurde aus dem Skrotalfach luxiert und mit dem Samenstrang nach cranial gezogen. Nach Durchtrennung des M. obliquus internus wurde der Samenstrang bis an das Peritoneum heran präpariert, Peritoneum und Fascia spermatica externa wurden eröffnet, der M. cremaster durchtrennt. Nach Trennung der Vasa testicularia vom Ductus deferens wurden die Elemente des Samenstranges in die Bauchhöhle verlagert und der Hoden an der lateralen Bauchwand mit Gewebekleber (HISTOACRYL^{R}, Fa. Braun Melsungen) fixiert. Bei der Verlagerung des Hodens wurde sorgfältig jede Beeinträchtigung der physiologischen Blutversorgung des Hodens, insbesondere jede Torsion des Funiculus spermaticus vermieden. Der Verschluß des Peritoneums erfolgte mit fortlaufender Cat-Naht, anschließend Naht des M. obliquus internus und schichtweiser Wundverschluß.

c) Hodenbiopsie

Die Hodenbiopsie wurde bei allen Hunden in gleicher Weise durchgeführt: In Allgemeinnarkose Inzision des Skrotums, stumpfes Auslösen des Hodens aus dem Skrotalfach und Spaltung der Hodenhüllen. Unter Schonung der Gefäße Inzision der Tunica albuginea in V-Form und Abtragung des prolabierten Parenchyms in Reiskorngröße mit einem Albuginea-Segment. Verschluß der Tunica albuginea mit einer atraumatischen fortlaufenden Catgutnaht 4/0, Verschluß der Hodenhüllen und Hautnaht.

d) HCG-Dosierung im Experiment

Die Tiere der Gruppe III erhielten ab der 11. Lebenswoche wöchentlich 2 x 300 I.E. PRIMOGONYL^{R} (Schering AG) intramuskulär injiziert. Einer vierwöchigen Behandlungsphase schloß sich eine einwöchige Behandlungspause an. Nach dreimonatiger Versuchsdauer betrug die HCG-Gesamtdosis 7.200 I.E.

e) Kastration

Am Ende der Versuchsperiode wurden alle Hunde in NEMBUTAL^{R}-Allgemeinanästhesie kastriert. Dabei achteten wir auf Hodengröße und Durchblutungsverhältnisse, um eine Schädigung durch vorangegangene Eingriffe ausschließen zu können. Nach Inzision des Skrotums stumpfes Auslösen des Hodens aus dem Skrotalfach und Spaltung der Hodenhüllen. Luxation von Hoden und Nebenhoden, Absetzen der Vasa testicularia und des Ductus deferens zwischen 2 Overholt-Klemmen. Auch die dystopen Keimdrüsen der experimentellen Tiere wurden entfernt. Nach medianer Laparotomie Aufsuchen des dystopen Hodens an der lateralen Bauchwand. Teils stumpfes, teils scharfes Ablösen des Hodens von der Fixationsstelle unter eventueller Resektion vom Netz. Absetzen der Vasa testicularia und des Ductus deferens zwischen 2 Overholt-Klemmen und Entnahme des Hodens.

f) Hypophysektomie

Die Hypophysektomie erfolgte an den Tieren der Gruppe XII (s. auch S. 17, II A 1 b). Für diesen Versuch standen 4 Kontroll- und 4 Versuchstiere zur Verfügung. Die Entnahme der Hypophyse erfolgte direkt nach Tötung der Tiere. Nach Absetzen des Kopfes im Foramen occipitale wurde zunächst durch Anlegen eines Sägeschnittes quer zur Längsachse des Schädels daumenbreit caudal des äußeren Augen-

winkels und zwei weiterer Schnitte jederseits vom Hinterhauptsloch bis in die Gegend des äußeren Augenwinkels das Schädeldach eröffnet. Dabei blieb die Dura mater, wenn sie beim Anlegen des Sägeschnittes verletzt wurde, meist am Schädeldach haften. Den Kopf faßte man nun mit Daumen und Zeigefinger in den Orbitalhöhlen und wendete ihn so, daß das Gehirn, während man die einzelnen Hirnnerven durchtrennte, in den Handteller gleiten konnte. Die Nervi occulomotorii wurden als letzte durchschnitten bevor der Hypophysenstiel sichtbar wurde. Nachdem man Hypophysenstiel und Nn. optici durchtrennt hatte, konnte man das Gehirn entnehmen und nun bei übersichtlichem Operationsfeld die Hypophyse aus der Sella turcica herauspräparieren.

B. Methode

1. Untersuchungen am Hoden

a) Histologische Technik

- Fixierung -

Nach der Kastration wurden Nebenhoden und Hodenhüllen vorsichtig vom Hoden abpräpariert. Die Tunica albuginea blieb dabei unverletzt. Der Hoden wurde dann längsgeteilt und sofort in einem Fixiergemisch 1 Stunde anfixiert. Zur Fixierung verwendeten wir Bouin-Lösung (15 Teile 1,2 %-ige Picrin-Säure, 5 Teile Formalin, 1 Teil Eisessig).
Bouin-Lösung verursacht unter Mitberücksichtigung der Nachbehandlung bei Paraffin-Einbettung die geringste Gewebeschrumpfung und ist zur Hodenfixierung hervorragend geeignet (91, 116).
Nach dem Anfixieren wurden die beiden Hodenstücke in Querrichtung in ca. 5 mm dicke Scheiben geschnitten, die 2 Stunden lang in frischer Bouin-Lösung durchfixiert wurden.

Die bei der Hodenbiopsie anfallenden ca. reiskorngroßen Gewebestücke wurden sofort in Bouin-Lösung gegeben und dort 2 Stunden lang durchfixiert.

- Anfertigung der Schnitte -

In einer aufsteigenden Alkoholreihe (70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 99 %) wurden die fixierten Gewebsproben jeweils 2 Stunden entwässert und danach 2 x über 12 Stunden in Benzoesäure mit Methylester (Methylbenzoat) und anschließend 1/2 Stunde in Benzol gegeben.
Die Einbettung erfolgte in PARAPLAST^{R} (Sherwood Medical Industries Inc., St. Louis) bei einer Temperatur von 49 °C in typischer Weise. Mit dem Mikrotom der Firma Leitz wurden 5 Mikrometer dicke Schnitte angefertigt, diese auf Objektträger aufgezogen und 48 Stunden lang bei 37 °C getrocknet. Es wurde Wert darauf gelegt, beim Einbetten, Aufziehen und Trocknen Temperatursteigerungen zu vermeiden, da daraus Schrumpfungen und Formveränderungen des Gewebes resultieren können (116).

- Färbetechnik -

Zwei Färbungen wurden durchgeführt. Sie sind nachstehend stichwortartig beschrieben:

Hämatoxylin-Eosin: in Aqua dest.,
in Kernfärbungslösung 15 min.,
in heißem Wasser Bläuen 10 min.,
in Eosin 5 min.,
in die aufsteigende Alkoholreihe,
75 % kurzzeitig,
96 % kurzzeitig,
100 % für 5 min.,
in Xylol,
Eindecken mit Eukitt

Van Gieson: Entparaffinieren: Schnitte 20 min. einer Temperatur von 100 °C aussetzen,
15 min. in Xylol, anschließend in die aufsteigende Alkoholreihe (75 %, 96 %, 100 %),
in 75 %-igen Alkohol und weiter in Hämatoxylin,
in heißem Wasser Bläuen 10 min.,
Einwirken von van Gieson-Farblösung 5 min.,
in wässrige Pikrinsäure kurzzeitig,
in aufsteigende Alkoholreihe,
in Xylol,
Eindecken mit Eukitt

b) Bestimmung des Tubulusdurchmessers

Als ein wichtiger Parameter für die Gonadenentwicklung wird das Verhalten des Durchmessers der Hodenkanälchen herangezogen (44, 115). Der Tubulusdurchmesser wird definiert als die kürzeste Verbindung zweier gegenüberliegender Punkte zwischen der Grenze Basalmembran / Interstitium. Die Entwicklung des Tubulusdurchmessers wurde durch Biopsie gesunder Beagle-Rüden verschiedenen Alters vom präpuberalen über das puberale bis zum postpuberalen Stadium verfolgt. Meßkriterien: Um den Meßfehler bei den Untersuchungen möglichst gering zu halten, wurden nur runde Kanälchenquerschnitte ausgewählt. Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, daß es sich jeweils um orthograd getroffene Hodentubuli handelt. Lediglich in Ausnahmefällen wurden auch Hodentubuli berücksichtigt, die im Querschnitt leicht ovale Form hatten.Von diesen Kanälchen wurde der kleinste Durchmesser gemessen, da dieser dem tatsächlichen Kanälchendurchmesser bei schrägem Anschnitt entspricht.

Messung und Dokumentation: Bei einer Messung wurde das jeweilige Präparat systematisch zeilenförmig nach geeigneten Tubulusquerschnitten abgesucht. In den relativ seltenen Fällen, in denen ein Gewebeschnitt zur Vermessung nicht ausreichte, wurde durch Vergleich des Gesamtbildes ein weiterer Schnitt ausgewählt, der in einer anderen Ebene als der erste Schnitt lag.
Die Messung erfolgte mit einem Mikroskop der Firma Leitz (SM-Lux) und einem Leitz-Meßokular bei 300-facher Vergrößerung. Die Genauigkeit dieser Methode wurde durch Kontrollmessungen mit einem Schraubenokularmikrometer der Firma Leitz überprüft. Dabei stellte sich heraus, daß die mit dem Meßokular ermittelten Ergebnisse denen entsprachen, die mit dem Okularmikrometer ermittelt worden waren.
Es wurden jeweils 25 Hodenkanälchen pro Hoden von 3 Untersuchern ausgemessen und die entsprechenden Werte in vorbereitete Tabellen (5 Spalten mit je 5 Einzelwerten) eingetragen. Auf diese Weise wurde pro Präparat der Durchmesser von 75 Tubuli bestimmt. Das arithmetische Mittel aus diesen 75 Einzelwerten ergab nach Umrechnung mit dem Eichfaktor den mittleren Tubulusdurchmesser.
Nach diesem Verfahren wurden die Ausgangsbiopsien (vor Verlagerung eines Hodens) der Kontroll- und der Versuchstiere sowie die Endbiopsien des nicht vorbiopsierten Hodens der Kontrolltiere gemessen (s. Abbildung 1, S. 28).

c) Ermittlung der Tubulusfläche

Für die vorliegenden quantitativen Untersuchungen wurde ein für die Zytomorphometrie modifiziertes Punktzählverfahren angewandt (109). Das Punktzählverfahren, auch Treffermethode genannt, war ursprünglich zur quantitativen Analyse von Gesteinsanschliffen angegeben worden (36).

Diese Methode hat sich in der Folgezeit auch bei anderen Untersuchungen bewährt (41, 53, 54, 55). Bei der in der vorliegenden Arbeit benutzten Methode handelt es sich um die näherungsweise Integration einer Fläche mit Hilfe eines Quadratnetzes (s. Abbildung 2). Die Kreuzungspunkte der Gitterlinien, die regelmäßig in der Ebene verteilt sind und ein Netz bzw. Gitter bilden, haben einen Abstand von a_o und schließen eine Fläche von a_o^2 ein. Diese Fläche a_o^2, deren Abgrenzung durch ihre 4 Gitterpunkte gegeben ist, wird auch als Netzwert A_o bezeichnet. Wertet man eine Fläche mit einem darüberliegenden Quadratnetz aus, so treten Grenzfälle auf, bei denen der eine Teil der zu bestimmenden Fläche innerhalb und der andere außerhalb des Netzes a_o^2 liegt. Beschränkt man sich auf die Zählung der Gitterpunkte (Kreuzungspunkt zweier Gitterlinien), so wird ein Gitterpunkt dann als Treffer bezeichnet, wenn er innerhalb der äußeren Begrenzungslinie der auszuwertenden Fläche liegt. Ein halber Treffer ist dann anzugeben, wenn ein Gitterpunkt auf eine Grenzlinie fällt (109). Die gezählten Treffer geben dabei Flächenanteile an (36, 109), da sich die Anzahl der Treffer P1, P2, P3 wie die Flächen A1, A2, A3 verhalten.
Das in der vorliegenden Arbeit benutzte Gitter kam als Netzokular zum Einsatz und wurde in seiner Größe so gewählt, daß es bei einer Objektivvergrößerung von 40 (Gesamtvergrößerung 400 x) jeweils einen gesamten Tubulus einschließt.
Die Genauigkeit der Treffermethode wurde in einer Pilotstudie an 20 Tubuli planimetrisch durch Auszählung der Quadrate überprüft. Dabei wurden die einzelnen Quadrate gezählt, die jeweils einen Tubulus überdecken. Füllte die zu messende Fläche ein Quadrat nicht ganz aus, wurde auf 1/4, 1/2 bzw. 3/4 Quadratflächen geschätzt. Parallel dazu wurden die 20 Tubuli nach der Treffermethode gemessen. Der Fehler der Treffermethode gegenüber der planimetrischen Auswertung betrug dabei maximal 2,5 %.

Zur Ermittlung der absoluten Tubulusfläche bzw. der Größe des Gitternetzes wurde das Gitter mit Hilfe eines Objektmikrometers geeicht. Dabei ergab ein Abstand von 2 Gitterpunkten a_o = 17 µ, was einem Netzwert A_o = 289 μ^2 entspricht. Um auf die Größe einer Tubulusfläche zu kommen, wurde die Anzahl der Treffer mit dem Netzwert multipliziert. Es wurde so verfahren, daß zuerst die Treffer in der gesamten Tubulusfläche gezählt wurden. Anschließend wurden die Treffer ermittelt, die innerhalb des Lumens lagen, und die Differenz aus diesen beiden Messungen wurde mit dem Netzwert multipliziert und so die Fläche der zellulären Tubulusbestandteile erhalten. Gemessen wurden jeweils 50 Tubuli pro Hoden.
Nach diesem Verfahren wurden die Endbiopsien von 2 Gruppen gemessen.
Bei den Kontrolltieren wurde der nicht vorbiopsierte Hoden gemessen (bei der Gruppe III der linke, bei der Gruppe XII der rechte Hoden).
Bei den Versuchstieren wurden die Untersuchungen am orthotopen und dystopen Hoden durchgeführt.

d) Berechnung und statistische Auswertung

Alle Meßdaten wurden zur weiteren Auswertung auf Lochkarten übertragen. Die erforderlichen Berechnungen wurden mit Hilfe mehrerer Statistikprogramme auf der Datenverarbeitungsanlage (SIEMENS DVA 305) des I K E N [+] durchgeführt.
Zunächst wurde für jedes Tier die durchschnittliche Tubulusfläche bestimmt. In der statistischen Auswertung wurde die durchschnittliche Tubulusfläche der einzelnen experimentellen Tiere mit dem Gesamtmittelwert der Kontrolltiere verglichen (Tab. V, VI).

[+] Herrn Dipl.-Phys. K. Wesener (Institut für klinische und experimentelle Nuklearmedizin der Universität Bonn, Direktor: Prof. Dr. C. Winkler) sei an dieser Stelle für die Anfertigung der Statistikprogramme und die Hilfe bei der Durchführung der Berechnungen gedankt.

Es wurden für die einzelnen Tiere bzw. Tiergruppen jeweils die Mittelwerte (arithmetisches Mittel), die dazugehörigen Varianzen, die Standardabweichung der Einzelwerte und die Standardabweichung der Mittelwerte berechnet.
Für den Gruppenvergleich zwischen Kontrolltieren und Versuchstieren wurde der t-Test nach STUDENT benutzt. Mit dem t-Test wird geprüft, ob die Differenz zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen statistisch signifikant oder irrelevant ist.
Die beiden Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests sind:
1. Die Stichproben beider Gruppen verteilen sich gemäß einer Normalverteilung.
Diese Voraussetzung wurde mit dem CHI-Quadrat-Test geprüft.
2. Die Varianzen beider Gruppen sind nicht statistisch signifikant voneinander verschieden.
Diese Voraussetzung wurde mit dem F-Test geprüft.

Die Prüfgröße (PG) beim t-Test ist folgendermaßen definiert:

$$PG = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_D}$$

$$S_D^2 = \frac{(n_1 - 1) \cdot S_1^2 + (n_2 - 1) \cdot S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2}$$

$\bar{X}_1$, $\bar{X}_2$: Mittelwerte in beiden Gruppen

n_1, n_2 : Stichprobenumfang in beiden Gruppen

S_1^2, S_2^2 : Varianzen in beiden Gruppen

Die Prüfgröße PG wurde mit dem Schwellenwert der t-Verteilung[+] bei der statistischen Sicherheit von 99 % verglichen. Je nach Fragestellung wurde die Prüfung einseitig oder zweiseitig durchgeführt.

[+] Die entsprechenden Schwellenwerte für den t-Test und den F-Test wurden dem Buch L. SACHS "Statistische Auswertungsmethoden" entnommen.

Abbildung 1 Bestimmung des Tubulusdurchmessers

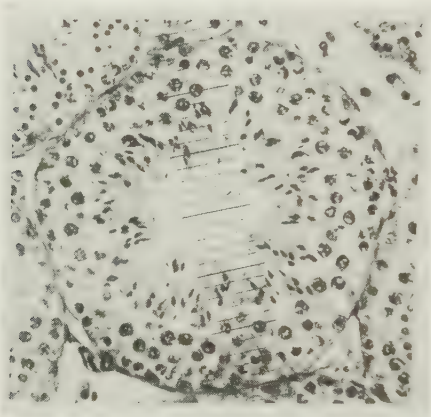
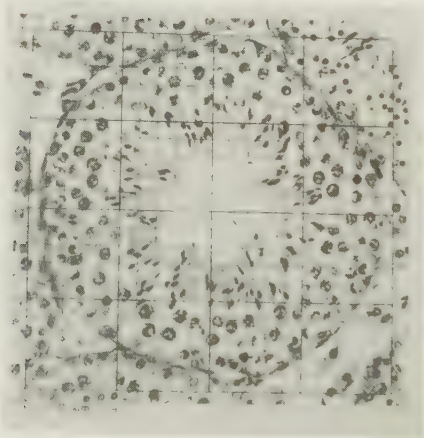


Abbildung 2 Bestimmung der Tubulusfläche



2. Untersuchungen an der Hypophyse

a) Theoretische Grundlagen

Zwischen den Sexualsteroiden und der Prolaktin-Sekretion besteht eine enge Wechselbeziehung. Abhängig von Tierspezies und Versuchsanordnung können die verschiedenen Sexualsteroide wie Oestrogene, Gestagene und Androgene die Prolaktin-Sekretion stimulieren oder hemmen (90). Beispielsweise stimuliert bei reifen weiblichen ovariektomierten Ratten Testosteronpropionat die Prolaktinsekretion. Männliche Tiere zeigen nach 10 mg Testosteronpropionat, zweimal wöchentlich verabreicht, eine Stimulation der durch Oestradiolbenzoat induzierten Prolaktinzell-Tumoren der Hypophyse (83, 90, 102). Versuche an weiblichen Beagle-Hunden haben gezeigt, daß 17-B-Oestradiol zu einer Stimulierung der Prolaktin-Zellen des Hypophysenvorderlappens führt.
Die endokrine Funktion des Hodens (Androgen- und Oestrogenproduktion) kann also die Prolaktin-Zellen bzw. Sekretion ebenso wie die Gonadotropin-Zellen bzw. -Sekretion beeinflussen (30).
In Kenntnis dieser experimentell gewonnenen Untersuchungsergebnisse wurde die Hypophyse bei männlichen Beagle-Hunden mit experimentell unilateralem Kryptorchismus untersucht. Dabei gingen wir von der Annahme aus, daß der Kryptorchismus zu einer Beeinträchtigung der endokrinen Funktion des Hodens und damit zu einem Abfall des Testosteron-Spiegels führt (94). Mit Abnahme des Androgenspiegels im Blut ist es zu erwarten, daß die Prolaktin-Zellen und die Gonadotropin-Zellen beeinflußt werden. Daher wurden in der Hypophyse der Versuchstiere bzw. Kontrolltiere die Prolaktin- und Gonadotropinzellen (Volumenanteile) gezählt, die Plasma-Kern-Relation ermittelt, und der Kern- und Zelldurchmesser der beiden Zelltypen gemessen.

b) Untersuchungstechnik und Auswertung

aa) Histologie

Alle Hypophysen wurden für 24 Stunden in Formal-Sublimat (1 Teil Formalin + 9 Teile einer gesättigten wässrigen Sublimatlösung) fixiert und anschließend mindestens 24 Stunden in fließendem Wasser gewaschen.
Nach der Einbettung in Paraffin wurden in unterschiedlicher Schnittführung 4 bis 6 Mikrometer dicke Schnitte angefertigt.
Nach der Entparaffinierung wurden von jeder Hypophyse einige Schnitte mit Carmoisin L, Orange G, Anilinblau, saures Alizarinblau nach EL ETREBY und TÜSHAUS und mit Alcianblau, PAS, Orange G, einer Modifikation der ADAMS und SWETTENHAM Technik 1958 gefärbt (28).

bb) Immunenzymzytochemische Hormondarstellung

Lichtmikroskopische Lokalisation eines Hormons in Hypophysen an Paraffinschnitten.
(Indirekter Antigen-Antikörper-Nachweis mit peroxidasemarkierten Antikörpern nach NAKANE und PIERCE (79).

Entparaffinieren, hydrieren, entsublimieren, entjoden.

1. Waschen der Schnitte in PBS bei 4°C für ca. 12 Stunden (über Nacht).
2. Waschen für 15 min. in dreimal gewechseltem PBS bei 4°C.
3. Die Objektträger werden mit Gaze und Filtrierpapier gründlich abgetrocknet, die Schnitte aussparen.
4. Die Schnitte werden mit normalem Schafserum (1 %) bedeckt, jeweils 1 Tropfen pro Schnitt, und mit dem restlichen PBS gut vermischt. Sie verbleiben 15 min. bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer.

5. Dreimal waschen in PBS für ca. 15 min. bei einer Temperatur von 4°C.
6. Behandlung der Schnitte mit dem spezifischen Kaninchen-Anti-Serum gegen das entsprechende Hormon. Durchführung ähnlich wie bei Nr. 4 beschrieben, 15 bis 30 min.
7. Dreimal waschen in eisgekühltem PBS für ca. 15 min.
8. Die Schnitte werden mit peroxidasemarkiertem Schaf-Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin + für 15 bis 30 min. behandelt. Durchführung ähnlich wie bei Nr. 4 beschrieben.
9. Dreimal waschen in eisgekühltem PBS ca.15 min.
10. Inkubieren in Substratlösung bei Raumtemperatur für 5 bis 30 min. (Mikroskopische Kontrolle erforderlich!).
11. Dreimal waschen in Aqua dest. bei Raumtemperatur für ca. 10 min.

Als Substrat wurde Diaminobenzidin verwendet.
Zur Spezifitätskontrolle wurden bei dieser immunhistologischen Hormondarstellung Schnitte an Stelle von spezifischen Antiseren mit normalem Kaninchen-Serum behandelt.

Verwendete Immunseren: Anti-HCG (Cappel-Laborat.) und Antischafsprolaktin +

Das Enzymsubstrat-Reaktionsprodukt ist anfärbbar und dadurch lichtmikroskopisch sichtbar.

Die photographischen Aufnahmen wurden mit dem Photomikroskop II von Zeiss gemacht, Filmmaterial: Ilford Pan F 135, DIN 18.

cc) Auswertungsmethodik

- Bestimmung der Flächen- bzw. Volumenanteile -

Die Mengenbestimmung der einzelnen Gonadotropin- und Prolaktin-Zellen wurde am Projektionsaufsatz eines Zeiss-Photomikroskops unter Anwendung der Integrationsplatte II durchgeführt (Abb. 3 a).

+ Antischafsprolaktin-Serum und das peroxidasemarkierte Schaf-Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin wurden von Prof. Dr. Paul Nakane, Denver, Colorado, überlassen, dem an dieser Stelle gedankt sei.

Abbildung 3 a Integrationsplatte II

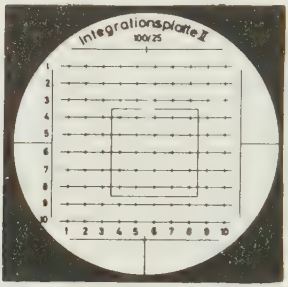


Abbildung 3 b Integrationsplatte III

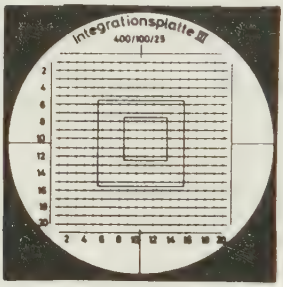


Abbildung 3 c Korngrößenplatte VI

Dieser Methode liegt das Prinzip des Punktzählverfahrens von CHALKEY (15) zugrunde. Bei 1600-facher Vergrößerung wurde mit Hilfe der Integrationsplatte II ein Gitter von 100 Testpunkten auf das jeweilige Gesichtsfeld geworfen und die Anzahl der auf die Gonadotropin- oder Prolaktin-Zellen fallenden Punkte als "Treffer" registriert.
Nach den Auszählungen wurden die einzelnen Treffer summiert. Die erhaltenen Teilsummen wurden mit der Summe sämtlicher Treffer ins Verhältnis gesetzt.

Beispiel: p (Treffer) = 35
p (Testpunkte) = 100

$$p^{o} = \frac{35 \times 100}{100} =$$

$$= 35\ \%$$

Die ausgezählten Gesichtsfelder lagen in kettenartiger Folge in der Nähe des Mittellappens und der Peripherie des HVL. Pro Hypophysenschnitt wurden entsprechend der Größe der jeweiligen Schnitte 30 bis 60 Gesichtsfelder ausgewertet.

- Ermittlung der Plasma-Kern-Relation -

Um das Verhältnis von Zytoplasma zum Kern bei den einzelnen Zellen zu ermitteln, wurde ähnlich wie bei der Bestimmung der Flächen- bzw. Volumenanteile verfahren. Hierfür wurde jedoch die Integrationsplatte III (s. Abbildung 3 b) der Firma Zeiss benutzt, die 400 Testpunkte enthält.
Es wurden bei 1600-facher Vergrößerung die auf das Zytoplasma und die auf den Kern fallenden Treffer pro Zelltyp gezählt. Die Summe der Treffer im Zytoplasma wurden mit der Trefferzahl in den Kernen in Relation gesetzt.

- Messung des Kern- und Zelldurchmessers -

Der Kern- und Zelldurchmesser wurde unter Anwendung der Korngrößenplatte VI (Abb. 3 c) für die Projektionsscheibe des Projektionsaufsatzes am Photomikroskop II von Zeiss ermittelt.
Die Durchmesser der auf der Korngrößenplatte alternierend ausgezogenen bzw. gestrichelten konzentrischen Kreise wurde mit Hilfe eines Okularmikrometers geeicht. Dabei entsprachen die Durchmesser 10 und 20 jeweils 10 µm und 20 µm. Untersucht wurden repräsentative ausgesucht runde Zellen in der mittellappennahen und peripheren Region des Hypophysenvorderlappens.

C. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

1. Die Entwicklung des Hodentubulusdurchmessers bei normalen Beagle-Hunden

Im Alter von 8 Wochen konnten die Tubuli von insgesamt 20 Hoden verschiedener Tiere gemessen werden. Der kleinste Durchmesser betrug 59,6 µ, der größte 74,5 µ, der Mittelwert 61,0 µ.

Im Alter von 14 Wochen wurden zwei Tiere biopsiert. Der Tubulusdurchmesser lag zwischen 56,3 und 62,3 µ. Der Mittelwert betrug 59,3 µ.

Im Alter von 17 Wochen wurden drei Hunde biopsiert. Die Tubulusdurchmesser waren minimal 69,6 und maximal 83,0 µ, Mittelwert 78,0 µ.

Im Alter von 5 1/2 Monaten konnten 4 Hunde untersucht werden. Der Tubulusdurchmesser lag zwischen 101,6 und 138,6 µ, Mittelwert 123,8 µ.

Im Alter von 6 Monaten hatte der durchschnittliche Tubulusdurchmesser weiter zugenommen. Bei den 6 biopsierten Hunden lagen die Einzelwerte zwischen 120,9 und 166,3 µ. Der Mittelwert betrug 146,6 µ.

3 Tiere konnten im Alter von 9 Monaten untersucht werden. Der Tubulusdurchmesser lag zwischen 168,4 und 201,3 µ, Mittelwert 184,3 µ.

Im Alter von 18 Monaten standen 2 Tiere zur Verfügung. Der Tubulusdurchmesser betrug 180,4 bzw. 180,8 µ, Mittelwert 180,6 µ.

Es konnten insgesamt 38 zwei Jahre alte Rüden biopsiert werden. Der Durchmesser schwankte beträchtlich zwischen minimal 145,7 µ und maximal 220,2 µ. Der Mittelwert lag bei 184,2 µ.

Trägt man den Mittelwert der einzelnen Biopsiegruppen in ein Koordinatensystem ein, so ergibt sich eine Kurve, die einen steilen Anstieg zwischen 3 1/2 und 6 Monaten zeigt (Abb. 5 a und 5 b). Mit 9 Monaten ist der Tubulusdurchmesser geschlechtsreifer Tiere erreicht (Tab. IV).

Tabelle IV Die Entwicklung des Tubulusdurchmessers im normalen Hoden beim Beagle.

Alter	Tier	Tubulusdurchmesser (µm)	Mittelwert (µm)
8 Wochen	2809	71,19	67,22
	2812	71,27	
	2813	71,03	
	2814	74,52	
	2817	68,09	
	2818	68,85	
	2823	68,99	
	2826	73,84	
	2827	71,21	
	2828	73,35	
	2846	62,52	
	2847	64,29	
	2848	60,34	
	376	66,17	
	377	63,51	
	382	69,76	
	383	55,76	
	384	67,39	
	385	62,32	
	386	59,63	
10 Wochen	2734	64,57	60,99
	2735	59,85	
	2737	61,95	
	2738	60,41	
	2733	60,99	
	2736	58,16	

Alter	Tier	Tubulusdurchmesser (µm)	Mittelwert (µm)
14 Wochen	2791	62,28	59,29
	2798	56,29	
17 Wochen	521	83,00	77,97
	523	79,50	
	517	69,62	
5,5 Monate	2814	126,97	123,79
	2817	127,99	
	2827	138,56	
	2812	101,63	
6 Monate	447	139,48	146,60
	448	120,89	
	454	149,09	
	54	166,34	
	55	160,46	
	56	143,34	
9 Monate	57	183,28	184,32
	58	201,28	
	59	168,39	
18 Monate	298	180,75	180,58
	296	180,41	
24 Monate	176	179,41	184,72
	178	183,99	
	191	151,57	
	198	163,83	
	214	192,18	
	221	181,21	
	246	177,71	
	257	196,11	

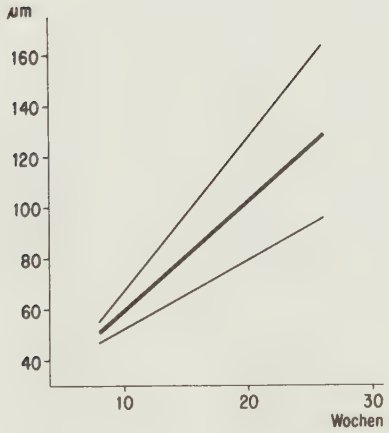
Alter	Tier	Tubulusdurchmesser (µm)	Mittelwert (µm)
	193	165,53	
	250	167,73	
	2120	216,84	
	2125	213,36	
	1628	191,03	
	1629	194,35	
	1637	192,96	
	1646	187,08	
	1647	211,33	
	60	200,21	
	61	191,66	
	62	189,96	
	1854	182,40	
	1860	192,73	
	1876	193,20	
	1918	190,50	
	1920	199,00	
	1882	159,16	
	1896	174,37	
	1897	159,11	
	1901	173,64	
	1904	172,72	
	0373	185,90	
	0386	197,80	
	0387	220,17	
	0394	166,34	
	0367	215,36	
	0378	171,98	
	0385	145,73	
	0388	170,89	

Abbildung 5 a Hodenentwicklung beim normalen Beagle-Rüden (84 Tiere aus verschiedenen Altersgruppen)

Tubulusdurchmesser

Bei Berechnung der linearen Regression der Entwicklung des Tubulusdurchmessers ergibt sich der in Abb. 5 b dargestellte Kurvenverlauf.

Abbildung 5 b Lineare Regression der Mittelwerte für die Entwicklung des Tubulusdurchmessers beim normalen Beagle-Rüden (84 Tiere aus verschiedenen Altersgruppen)



2. Die Tubulusfläche des Hodens beim einseitigen Kryptorchismus

a) Hunde ohne HCG-Behandlung

Bei den dystopen Hoden lag die Tubulusfläche zwischen 8.641,10 μm^2 und 6.655,67 μm^2. Die Tubulusfläche der orthotopen Hoden lag zwischen 12.164,01 μm^2 und 9.210,43 μm^2.

Die Tubulusflächen beider Hoden unterschieden sich bei den Versuchstieren signifikant (s = 99 %) von den Tubulusflächen der Kontrolltiere (s. Tab. V, Abb. 6 a).

b) Hunde mit HCG- Behandlung

Bei einem Vergleich der Kontrolltiere mit den Versuchstieren zeigte sich bei allen dystopen Hoden gegenüber den Kontrolltieren eine signifikante Abweichung.

Die Tubulusfläche lag bei den dystopen Hoden zwischen 5.164,43 μm^2 und 6.863,75 μm^2.

Bei den orthotopen Hoden lag die Tubulusfläche zwischen 10.664,10 μm^2 und 7.271,24 μm^2.

Von den vier orthotopen Hoden der Versuchstiere zeigten zwei einen signifikanten Unterschied zu den Hoden der Kontrolltiere für p = 0.01 (oder s = 99 %). Für die beiden anderen Hoden wurde ein signifikanter Unterschied von p = 0,05 errechnet (Tab. VI, Abb. 6 b).

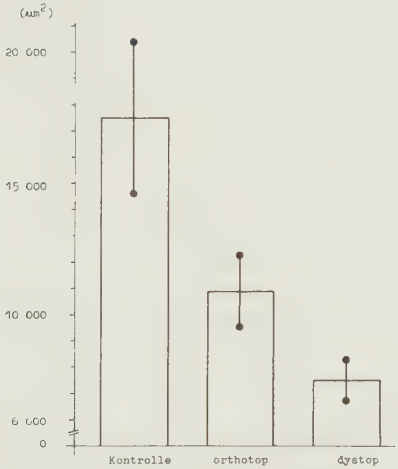
Tabelle V Verhalten der Tubulusfläche beim unilateralen experimentellen Kryptorchismus (5 Versuchs- und 4 Kontrolltiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, keine HCG-Gabe)

Tier-Nr.	Mittelwert Treffer	Fläche (μm^2)	Signifikanz (s = 99 %)
KONTROLLTIERE			
2814	60,55	17.498,95	
2817			
2812			
2827			
VERSUCHSTIERE			
orthotop:			
2809	40,93	11.828,77	x
2826	42,09	12.164,01	x
2818	33,12	9.571,68	x
2823	31,87	9.210,43	x
2828	40,02	11.565,78	x
dystop:			
2823	24,97	7.216,33	x
2818	29,90	8.641,10	x
2826	23,03	6.655,67	x
2809	25,12	7.259,68	x
2828	26,55	7.672,95	x

Tabelle VI Verhalten der Tubulusfläche beim unilateralen experimentellen Kryptorchismus (4 Versuchs- und 2 Kontrolltiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 10 Wochen alt, Kontrolltiere ohne Kryptorchismus, aber mit HCG-Gabe)

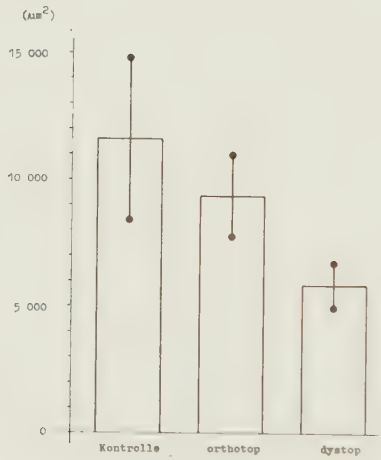
Tier-Nr.	Mittelwert Treffer	Fläche (μm^2)	Signifikanz (s = 99 %)	(s = 95%)
KONTROLLTIERE				
2734	40,21	11.620,69		
2733				
VERSUCHSTIERE				
orthotop:				
2737	36,53	10.557,17	—	x
2738	30,46	8.802,94	x	
2735	36,90	10.664,10	—	x
2736	25,16	7.271,24	x	
dystop:				
2738	17,87	5.164,43	x	
2735	23,75	6.863,75	x	
2736	18,32	5.294,48	x	

Abbildung 6 a Verhalten der Tubulusfläche beim experimentellen unilateralen - 3,5 Monate dauernden - Kryptorchismus (9 Beagle-Rüden, 4 Kontroll- und 5 Versuchstiere, Alter z. Zt. der Operation: 2 Monate) ohne HCG-Gabe



$\bar{x}$ (µm²)	17.499	10.868	7.489
Δ (µm²)		6.631	10.010
Δ (%)		37,9	57,1
Signifikanz p = 0,01		x	x

Abbildung 6 b Verhalten der Tubulusfläche beim experimentellen unilateralen - 3 Monate dauernden - Kryptorchismu (6 Beagle-Rüden, 2 Kontroll- und 4 Versuchstiere Alter z. Zt. der Operation: 10 Wochen) unter HCG Behandlung



$\bar{x}$ (µm²)	11.621	9.324	5.774
Δ (µm²)	2.297	5.846	
Δ (%)	19,7	50	
Signifikans p = 0,01	-	x	

Wie aus den Tabellen VII und VIII ersichtlich, beruht die Änderung der Tubulusfläche nicht nur auf einem Kleinerwerden des Lumens, sondern auch auf einer Abnahme der Zahl oder der Größe der zellulären Tubulusbestandteile.

Tabelle VII Die Änderung der Tubulusfläche beim unilateralen experimentellen Kryptorchismus unter Berücksichtigung des Lumens (2 Versuchs- und 4 Kontrolltiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 10 Wochen alt, Kontrolltiere ohne Kryptorchismus, aber mit HCG-Gabe

Tier-Nr.	a) Gesamtfläche (μm^2)	b) Fläche des Lumens (μm^2)	Änderung der Tubulusfläche Differenz aus a) und b) (μm^2)
KONTROLLTIERE			
2734	14.036,73	2.416,04	11.620,69
2733			
VERSUCHTSTIERE			
orthotop:			
2737	10.901,08	343,91	10.557,17
2738	9.013,91	210,07	8.802,94
2735	11.612,02	947,92	10.664,10
2736	7.412,85	141,61	7.271,24
dystop:			
2738	5.164,43	0,00	5.164,43
2735	6.956,23	92,48	6.863,75
2736	5.294,48	0,00	5.294,48

Tabelle VIII Die Änderung der Tubulusfläche beim unilateralen experimentellen Kryptorchismus unter Berücksichtigung des Lumens (5 Versuchs- und 4 Kontrolltiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, keine HCG-Gabe)

Tier-Nr.	a) Gesamtfläche (μm^2)	b) Fläche des Lumens (μm^2)	Änderung der Tubulusfläche Differenz aus a) und b) (μm^2)
KONTROLLTIERE			
2814	22.487,09	4.988,14	17.498,95
2817			
2812			
2827			
VERSUCHSTIERE			
orthotop:			
2809	11.828,77	0,00	11.828,77
2826	13.704,38	1.540,37	12.164,01
2818	11.204,53	1.632,85	9.571,68
2823	11.583,12	2.372,69	9.210,43
2828	13.314,23	1.748,45	11.565,78
dystop:			
2823	7.216,33	0,00	7.216,33
2818	8.641,10	0,00	8.641,10
2826	6.655,67	0,00	6.655,67
2809	7.259,68	0,00	7.259,68
2828	7.750,98	78,03	7.672,95

3. Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen an der Hypophyse

Zwischen den Kontrolltieren und den Versuchstieren konnten wir keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens, der Morphologie und des Verteilungsmusters der verschiedenen Drüsenzelltypen im Hypophysenvorderlappen feststellen.
Immunhistologisch haben wir die Prolaktin- und Gonadotropinzellen morphometrisch untersucht. Hierbei konnten wir lediglich eine nicht signifikante Abnahme der Volumenanteile der Gonadotropinzellen bei den experimentellen Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren feststellen.

Weitere Unterschiede wurden, wie aus den Tabellen (IX bis XIV) hervorgeht, nicht erhoben.

Diese Ergebnisse sollten durch weitere Untersuchungen mit einheitlicher Schnittführung durch die Hypophyse bestätigt werden.

Abbildung 7 Gonadotropinzellen im Hypophysenvorderlappen eines 5 1/2 Monate alten Beagle-Rüden (Kontrolltier, Vergrößerung 40 x 1,25)

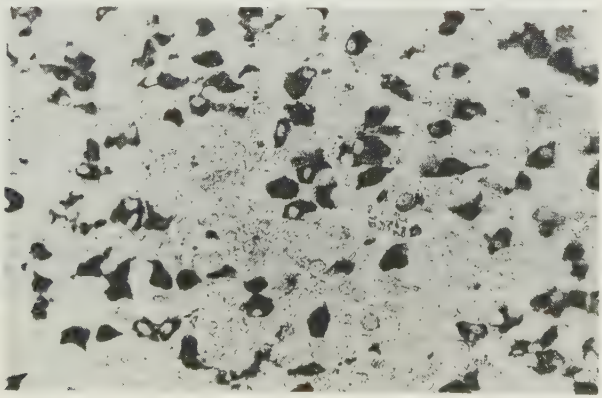


Abbildung 8 Prolaktinzellen im Hypophysenvorderlappen eines 5 1/2 Monate alten Beagle-Rüden (Versuchstie
Vergrößerung 40 x 1,25)

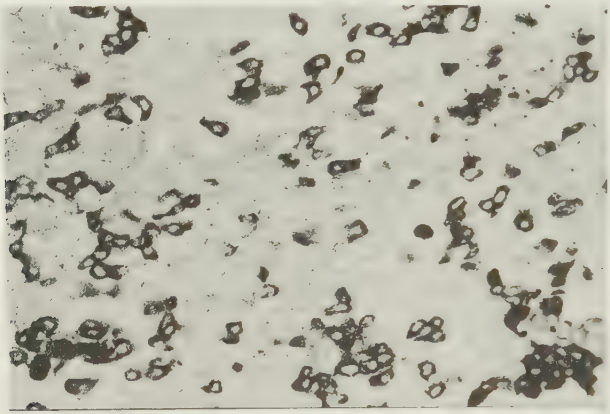


Abbildung 9 Prolaktinzellen im Hypophysenvorderlappen eines 5 1/2 Monate alten Beagle-Rüden (Versuchstier
Vergrößerung 16 x 1,25)

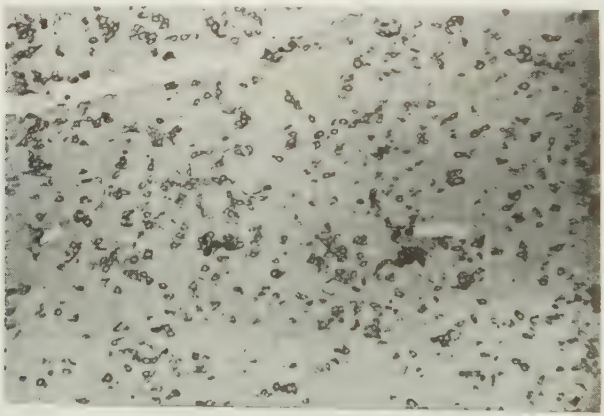


Tabelle IX Volumenprozente der Gonadotropin-Zellen in der Hypophyse (3 Kontroll- und 4 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	peripher Einzelwerte	peripher Mittelwert	mittellappennah Einzelwerte	mittellappennah Mittelwert
KONTROLLTIERE				
2812	7,95 %		12,56 %	
2827	6,55 %	5 %	9,23 %	9 %
2814	1,73 %		4,40 %	
EXPERIMENTELLE TIERE				
2823	4,58 %		7,55 %	
2826	3,62 %		7,5 %	
2828	2,93 %	4 %	2,79 %	5 %
2818	3,50 %		3,56 %	

Tabelle X Plasma: Kern-Relation der Gonadotropin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	2,31 : 1	2,07 : 1
2827	2,27 : 1	2,46 : 1
EXPERIMENTELLE TIERE		
2826	2,25 : 1	2,11 : 1
2812	2,31 : 1	2,07 : 1

Tabelle XI Zell-Durchmesser der Gonadotropin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	Zell-Durchmesser (µm) peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	21,00	21,00
2827	22,53	20,40
EXPERIMENTELLE TIERE		
2826	21,27	19,80
2823	21,13	20,83

Tabelle XII Kern-Durchmesser der Gonadotropin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	Kern-Durchmesser (µm) peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	11,33	11,29
2827	12,53	10,8
EXPERIMENTELLE TIERE		
2823	12,47	11,42
2826	12,27	11,67

Tabelle XIII Volumenprozente der Prolaktin-Zellen in der Hypophyse (4 Kontroll- und 4 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	2,06 %	1,50 %
2827	3,11 %	1,38 %
2817	4,54 %	6,24 %
2814	5,75 %	6,74 %
EXPERIMENTELLE TIERE		
2826	2,85 %	1,2 %
2823	2,37 %	1,61 %
2828	6,39 %	7,42 %
2818	5,73 %	3,90 %

Tabelle XIV Plasma: Kern-Relation der Prolaktin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	1,55 : 1	1,67 : 1
2827	1,73 : 1	1,56 : 1
EXPERIMENTELLE TIERE		
2823	1,66 : 1	1,52 : 1
2826	1,88 : 1	1,78 : 1

Tabelle XV Zell-Durchmesser der Prolaktin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	Zell-Durchmesser (µm) peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	17,87	17,64
2827	19,40	18,20
EXPERIMENTELLE TIERE		
2823	19,40	19,44
2826	18,69	16,82

Tabelle XVI Kern-Durchmesser der Prolaktin-Zellen in der Hypophyse (2 Kontroll- und 2 Versuchstiere, z. Zt. der Hodenverlagerung 2 Monate alt, Dauer des experimentellen unilateralen Kryptorchismus: 3 1/2 Monate)

Tier-Nr.	Zell-Durchmesser (µm) peripher	mittellappennah
KONTROLLTIERE		
2812	10,58	10,17
2827	10,79	9,50
EXPERIMENTELLE TIERE		
2823	10,93	10,81
2826	10,88	9,53

III. DISKUSSION

BECKER und GASTEYER sowie FRICK und MARBERGER geben bei 1 bis 10 % aller Normalgeburten eine Descensusstörung an. 0,7 bis 2 % der Knaben weisen am Ende des ersten Lebensjahres eine Hodenfehllage auf (6, 33). Unter 413707 gemusterten Männern wurde in 0,86 % eine Hodenfehllage vorgefunden (25).

Der Hodenhochstand ist nicht nur ein kosmetischer Makel, sondern durch seine Komplikationsmöglichkeiten von klinischer Relevanz (126).
Die dystopen Hoden zeichnen sich durch eine ungewöhnliche Beweglichkeit aus, so daß 10 % aller Torsionen auf die dystope Keimdrüse entfallen (24).
Nach HÖSLI (56) besteht für einen dystopen Hoden eine ca. 18 mal größere Krebsgefahr.
Durch den Wegfall von Sexualtabus kann ein Kind mit gestörter Genitalentwicklung rasch zu einem beliebten Angriffsziel anderer Kinder werden. Somit ist die "komplette genitale Ausrüstung" für die psychische Entwicklung von großer Bedeutung (126).
Die Fertilitätsrate schwankt nach klinischen Berichten bei einseitiger Hodendystopie zwischen 19 % (MACK) und 63 % (MICHELSON).

Da der Kryptorchismus die häufigste endokrinologische Störung im Kindesalter ist (67), wurde intensiv die Frage diskutiert, zu welchem Zeitpunkt die Schädigung der Keimdrüsen eintritt.
Einige Autoren gehen von einem kongenitalem Defekt aus, andere von einer Schädigung zu irgendeinem Zeitpunkt in der Kindheit bzw. Pubertät. Diese unterschiedlichen Auf-

fassungen werfen die Frage nach dem Beginn der Therapie auf. Lagebedingte Schäden können durch rechtzeitige therapeutische Maßnahmen vermieden werden, wohingegen die Prognose bezüglich der Funktion einer primär geschädigten Keimdrüse auch bei sachgerechter Behandlung wesentlich schlechter ist.

Eine angeborene primäre Minderwertigkeit beider Hoden nehmen FRICK und MARBERGER nach den Untersuchungen beider Hoden bei unilateralem Kryptorchismus an (33). MACK (72) bestimmte bei 20 ektopen und 12 dystopen Hoden den tubulären Fertilitätsindex. Er versteht darunter den prozentualen Anteil der Spermatogonien enthaltenden Tubuli an deren Gesamtzahl. Bei den dystopen Hoden fehlten die Spermatogonien häufiger als bei den ektopen. Der präpuberal bestehende Defekt schien sich mit dem Alter zu vergrößern. Daraus entwickelte MACK die Hypothese, daß der retinierte dystope Hoden zu defekt sei, um im normalen Inguinalkanal descendieren zu können. Der ektope Hoden dagegen sei nur partiell geschädigt, ihn könne wegen des Defektes eine leichte anatomische Anomalie fehlleiten, die bei einem normalen Hoden nicht ausreicht, ihn von seinem Descensus-Weg abzubringen.

Daß die Entwicklung des skrotalen Hodens beim einseitigen Maldescensus testis ebenfalls gestört ist, fassen viele Autoren als Indiz für eine kongenitale Schädigung auf. So vermutet SCOTT (106), daß der Maldescensus testis eher Folge als Ursache der Hodenschädigung ist. Er schließt dies aus Biopsien von 8 kontralateralen skrotalen Hoden, in denen er ein unerwartet häufiges Sistieren der Spermatogenese fand. STÄDTLER (113) vertritt die gleiche Ansicht. In den Fällen mit einer wesentlich eingeschränkten Zahl von Spermatogonien im skrotalen Hoden nimmt er ebenfalls an, daß ein anlagebedingter Defekt vorliegt. Er hält

auch die kryptorchen Hoden für primär geschädigt, die nach HCG-Stimulierung nicht descendieren. Auch DOEPFMER (26) und auch RABOCH & ZAHOR (93), die im orthotopen Hoden in mehr als 50 % der Fälle schwerste Hypospermatogenese oder vollkommenes Fehlen des Keimepithels fanden, gehen von einer kongenitalen Entwicklungsstörung des skrotalen Hodens aus.

Mehrere Autoren stellen in ihren Untersuchungen fest, daß das Ausmaß der Schädigung des kryptorchen Hodens unabhängig vom Alter des Patienten ist und werten dies als Hinweis auf eine Dysgenesie. FARRINGTON (31/32) kommt nach quantitativer Untersuchung der Keimzellen von 101 Kryptorchen zu diesem Schluß. Der mittlere Fertilitätsindex änderte sich von der Geburt bis zum 15. Lebensjahr nicht signifikant und lag bei 25 %. CANLORBE (13) kommt nach dem Studium von 137 Hodenbiopsien 114 Kinder ebenfalls zu dieser Auffassung. Nach SALLE (101) tritt die bemerkenswerte Verminderung oder das völlige Fehlen von Keimzellen im kryptorchen Hoden bei Knaben im Alter von 4 bis 20 Jahren gleich häufig auf. In einem Sechstel der Fälle konnte er überhaupt keine Keimzellen nachweisen.

Faßt man die Forschungsergebnisse seit 1950 zusammen, so kommt man auf eine Häufigkeit der primären Fehlanlage beim Kryptorchismus in über 50 % (8). Auch SOHVAL (110/111) fand in der Hälfte der Fälle an den nicht oder inkomplett descendierten Hoden von 42 Patienten Zeichen einer Schädigung der "Gonadogenesis." Die Häufung schlechter Orchidopexieresultate (34/40) und die Tatsache, daß der Kryptorchismus häufig mit anderen Anomalien vergesellschaftet ist (9, 35, 112, 121), könnten ebenfalls für eine kongenitale Schädigung sprechen.

Eine kongenitale Schädigung als Ursache bzw. Folge des unilateralen Kryptorchismus läßt sich somit nicht leugnen. Da sich aber, wie in dieser Arbeit nachgewiesen wird, tierexperimentell in beiden Hoden Schäden setzen lassen, die denen bei angeborenem unilateralem Kryptorchismus entsprechen, ist also auf jeden Fall eine erworbene Keimepithelschädigung als Folge der Hodendystopie möglich.
Nach HÖSLI (56), HECKER (44), HEDINGER (51), HECKER et. al. (49) nimmt man heute in 10 % der Fälle eine kongenitale Degeneration, meist auf eine Chromosomenanomalie zurückführbar, an.

Eine frühkindliche Schädigung des kryptorchen Hodens war bis vor wenigen Jahren aus der Literatur nicht ersichtlich. So ging HECKER noch bis 1967 von einer phasenhaften Entwicklung des Hodens und einer entsprechend spät einsetzenden Läsion aus (45, 46, 47). STÄDTLER (113/114) kam nach einer Untersuchung normal descendierter Hoden zu dem Ergebnis, daß es diese "Ruhephase" nicht gibt, da er einen kontinuierlichen Anstieg von Hodengewicht, Spermatogonienzahl und Tubulus-Durchmesser fand. Bei der histologischen Untersuchung von 471 Biopsien fehlliegender Hoden stellten HECKER und seine Arbeitsgruppe fest, daß der Tubulus-Durchmesser und die mittlere Spermatogonienzahl nur innerhalb der ersten beiden Lebensjahre im kryptorchen Hoden normal waren (49). Jenseits des 2. Lebensjahres fiel der Tubulus-Durchmesser ab bis auf 40 bis 45 Mikrometer, wogegen der normale Tubulusdurchmesser bis zur Pubertät kontinuierlich auf über 115 Mikrometer anstieg. Bei den Spermatogonien kam es mit zunehmendem Lebensalter in den kryptorchen Hoden zu einer Minderung ihrer Anzahl bis hin zum totalen Verlust (42).
BRANDESKY (10) biopsierte anläßlich der Orchidopexie 108 dystope Hoden. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich, daß die Anzahl der Spermatogonien bei Säuglingen und

Kleinstkindern noch normal war, während sie jenseits des 3. Lebensjahres signifikant vermindert war. Auch COOPER (22) beobachtete eine Schädigung des kryptorchen Hodens im 3. Lebensjahr, gekennzeichnet durch geringeren Tubulusdurchmesser im Vergleich zum skrotalen Hoden, durch geringere Spermatogonienzahl und durch beginnende Fibrose. HÖSLI (56) beobachtete bei 68 Knaben im Alter von 0 bis 14 Jahren mit unilateralem Maldescensus testis, bei denen er bilaterale Hodenbiopsien durchführte, daß in den ersten beiden Lebensjahren das Keimepithel des kryptorchen Hodens noch weitgehend intakt war, wogegen die im Alter von 4 bis 16 Jahren auftretenden Schäden individuell verschieden und insgesamt vom Alter unabhängig waren. Auch HEDINGER (50) zählte die Spermatogonien in 250 Hodenbiopsien, die er während der Orchidopexie entnommen hatte. Bei Patienten bis zu 2 Jahren fand er immer Spermatogonien. Bei 15 % der über 8-jährigen Patienten fehlten sie (51). FRICK (23) fand nur bei 4 Patienten (11 % der Fälle), die unter 5 Jahre alt waren, ein normales Keimepithel.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchern steht die Meinung anderer Autoren, die eine spätkindliche Schädigung annehmen. NUMANOGLU (87) beschrieb Veränderungen des kryptorchen Hodens, die mit 5 Jahren begannen und mit 13 bis 14 Jahren ihr Maximum erreichten. Danach waren die Tubuli klein, elliptisch und irregulär in der Form. Sie hatten eine dünne Basalmembran. Keimzellen waren gering oder nicht vorhanden. Die lichtmikroskopisch beobachtete Entwicklungshemmung bestätigte sich auch im Elektronenmikroskop, die Zahl und Dichte der Mitochondrien war gering.
HOLZNER (58) fand bei den Biopsien von 8 einseitig kryptorchen Hoden einen Entwicklungsrückstand bei 3 Hoden im Vergleich zum kontralateralen. Die Patienten waren zwischen 5 und 10 Jahre alt. ROBINSON (98) untersuchte 34 Biopsien von kryptorchen Hoden. Die 8 Biopsien

von Patienten bis zu 5 Jahren zeigten eine altersgemäße Reifung. Bei den 26 Biopsien von Knaben von 6 bis 10 Jahren zeigten nur noch 4 eine altersgemäße Reifung. ROBINSON ordnete die übrigen 22 noch der "Ruhephase" zu. BAY (5), der 79 Patienten im Alter bis zu 14 Jahren untersuchte, fand ebenfalls erst ab dem 5. Lebensjahr pathologische bioptische Befunde. SOHVAL (11), der die nicht- oder inkomplett descendierten Hoden von 42 Kryptorchismus-Patienten mit 64 normalen skrotalen Hoden verglich, stellte fest, daß die dystopen Hoden erst gegen Ende der präpuberalen Periode im tubulären Durchmesser und in der Zellpopulation hinter den skrotalen zurückblieben. EISENHUT (27) untersuchte die Spermiogramme von 60 Kryptorchen. Alle Spermiogramme der Patienten mit beidseitigem Kryptorchismus zeigten Azoospermie. Zum gleichen Ergebnis kam HANSEN (40) auf Grund von 9 Ejakulatuntersuchungen.

Die dystope Keimdrüse wird als eventueller Schädiger der orthotopen angesehen (108). Durch einen experimentell erzeugten einseitigen Kryptorchismus müßte also eine Schädigung des normotopen Hodens zu erzielen sein.
Eine japanische Arbeitsgruppe um SHIRAI kam durch ihre Untersuchung über den experimentellen unilateralen Kryptorchismus zu dem Ergebnis, daß sich die Schädigung der Keimdrüsen beim Hund reproduzieren läßt, daß die Veränderungen in beiden Hoden mit der Dauer der Dystopie zunehmen und daß sie nach kurzfristiger Fehllage durch Rückverlagerung wieder reversibel sind (108).
WIESE und MÖNKS objektivierten die von SHIRAI nur deskriptiv beschriebenen morphologischen Befunde, indem sie als Merkmal einer degenerativen Keimdrüsenveränderung den Tubulusdurchmesser erfaßten (77, 134). Sowohl die dystopen als auch die orthotopen Hoden zeigten eine statistisch signifikante Abnahme des Tubulusdurchmessers im Verhältnis zu den Kontrolltieren.

Es gelang auch WEISSBACH und seiner Arbeitsgruppe die beidseitige Keimdrüsenschädigung beim experimentellen einseitigen Kryptorchismus auszulösen. Orthotope und dystope Hoden der Versuchstiere zeigten eine signifikante Abnahme des Tubulusdurchmessers, der Tubulusfläche und der Anzahl der pachytänen Primärspermatozyten (129, 131).
In einer weiteren Studie untersuchten WEISSBACH, SAUER und GOSLAR das Verhalten verschiedener Enzyme im orthotopen und dystopen Hoden nichtgeschlechtsreifer und geschlechtsreifer Hunde unter den Bedingungen eines über 3 Monate bestehenden experimentellen unilateralen Kryptorchismus. Das Verhalten der verschiedenen Enzyme bestätigte die beidseitige Keimdrüsenschädigung (133).
Im Rahmen eines experimentellen Arbeitsprogramms (52, 59, 77, 96, 103, 134) sollte die vorliegende Untersuchung die Frage klären, ob die experimentelle Verlagerung eines normalen Hodens zu einer Schädigung des Tubulusapparates in beiden Hoden führen kann. Gleichzeitig wurde dabei überprüft, inwieweit es zu reaktiven Veränderungen an der Hypophyse kommt und ob die HCG-Gabe Einfluß auf die Hodentubuli nehmen kann.
In einer pilot-study wurde nachgewiesen, daß sich unsere Versuchtstiere in der puberalen Entwicklungsphase befanden, die durch einen linearen Anstieg des Tubulusdurchmessers gekennzeichnet ist. Somit zeigt der Hoden des Beagle-Rüden ebenso eine kontinuierliche Entwicklung wie der menschliche Hoden (113, 114).
Wir versuchten im Experiment eine Hodenschädigung durch Bestimmung der Tubulusfläche nachzuweisen. Die Flächenmessung wurde nach einem für die Zytomorphometrie modifiziertem Punktzählverfahren vorgenommen (109). Die Ermittlung der Tubulusfläche als zweidimensionales Meßverfahren ist exakter als die Bestimmung des Tubulusdurchmessers, der ja die Tubulusgröße nur in einer Dimension erfaßt.
Bei 5 von 9 Beagle-Rüden wurde im Alter von 2 Monaten ein Hoden verlagert. Die Kastration erfolgte 3 1/2 Monate später.

Ähnlich wie bei der Messung des Tubulusdurchmessers (77) zeigten die Tubulusflächen der orthotopen und dystopen Hoden eine Schädigung der Hoden der Versuchstiere (s. Tab. V, Abb. 6 a). Dabei wiesen alle orthotopen Hoden einen signifikanten Wachstumsverlust im Verhältnis zu den Hoden der Kontrolltiere auf. Jedoch ist nach klinischen Untersuchungen nur bei ca. 60 % unilateral Kryptorcher eine Schädigung des orthotopen Hodens zu erwarten (49) und auch unter experimentellen Bedingungen von anderen Autoren nur bei einem Teil der Tiere nachgewiesen (119, 125).

Die dystopen Hoden waren alle geschädigt, was unter klinischen (5, 11, 81, 88, 94, 128) und experimentellen Bedingungen (77, 119, 125) auch von anderen Untersuchern gefunden wurde.

Die eigenen experimentellen Untersuchungen beschränkten sich jedoch nicht nur auf die Morphometrie des Hodens, sondern dehnten sich auch auf Messungen an der Hypophyse aus, da zwischen Kryptorchismus und Gonadotropinsekretion eine enge Wechselbeziehung besteht.
Hierfür wurden Flächenvolumenprozent, Plasma: Kern-Relation, Zell- und Kerndurchmesser sowohl der Gonadotropin- als auch der Prolaktin-Zellen in der Hypophyse bestimmt.
Dabei zeigten lediglich die Flächenvolumenprozente der Gonadotropinzellen bei der Messung in der Randzone einen für die Versuchstiere niedrigeren Wert.
Mit Hilfe dieses semiquantitativen Verfahrens konnte ein Einfluß des experimentellen unilateralen Kryptorchismus auf die Hypophyse nicht nachgewiesen werden.
Würde es unter den Bedingungen eines Kryptorchismus zur Abnahme der Androgene im Serum kommen, so wäre eine Änderung der Prolaktin- und Gonadotropin-Zellen zu erwarten (30).

Entweder ist die Hypophyse also nicht beteiligt, oder, was wir für wahrscheinlich halten, es läßt sich mit den von uns angewandten Methoden bzw. wegen der geringen Zahl der Tiere kein Einfluß auf die Hypophyse nachweisen.

Entsprechend den Empfehlungen der Health Foundation von 1973 beginnt die Behandlung des Kryptorchismus im Alter zwischen 3 Monaten und 2 Jahren.
Bei ein- und beidseitigem Hochstand ist zunächst ein Behandlungsversuch mit HCG gerechtfertigt (s. Tab. XVII). Eine zweite Hormonkur ist nur dann anzuschließen, wenn die erste einen deutlichen, aber nicht ausreichenden Erfolg gezeigt hat. Sie wird 8 Wochen nach Ende der ersten Kur eingeleitet. Knaben mit sekundären Geschlechtsmerkmalen werden wegen möglicher Therapieschäden nicht mit HCG behandelt.
Die Operation wird nur dann vorgenommen, wenn es nach der ersten oder spätestens zweiten Kur nicht zu einem ausreichenden Descensus gekommen ist. Sie erfolgt primär bei allen Formen der Hodenektopie, der Begleithernie und des narbig fixierten Hodens nach Herniotomie. Um den Erfolg der frühzeitigen Orchidopexie nicht in Frage zu stellen, empfehlen einige Autoren eine Klebeorchidopexie. Operationsverfahren mit Zugfixation am Oberschenkel oder einengenden Nähten am Gefäßstiel können zu Durchblutungsstörungen und einer größeren Traumatisierung des Hodens führen (127, 130).

Tabelle XVII HCG-Behandlung des Maldescensus testis (nach den Richtlinien der Health Foundation, Genf 1973)

im 1. Lebensjahr	2mal	250 I.E./Wo.	über 5 Wo. =	2500 I.E.
im 2. bis 5. Lebensjahr	2mal	500 I.E./Wo.	über 5 Wo. =	5000 I.E.
ab 6. Lebensjahr	2mal	1000 I.E./Wo.	über 5 Wo. =	10000 I.E.
nach dem 10. Lebensjahr bzw. bei Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale				kein HCG

Klinische Beobachtungen ergaben, daß HCG in der Pubertät verabreicht, zu einer Tubulusschädigung bis hin zur Sklerosierung führen kann (5). HÖSLI fand jedoch in der histologischen Struktur erfolgreich mit HCG behandelter Gonaden keinen Unterschied zu solchen, die retiniert geblieben waren (56). BRANDESKY und REGELE fanden weder bei der Bestimmung des Tubulusdurchmessers und der Lichtung noch bezüglich der Spermatogonienzahl in mit HCG behandelten retinierten Hoden Abweichungen zum Leistenhoden ohne HCG-Therapie (10). COHN konnte nach Hormontherapie keine Zell- oder Tubulusveränderungen am Hoden feststellen (21).
Nach MADDOCK und NELSON (73) besteht bei Dosen über 20000 I.E. HCG die Gefahr einer Schädigung der Tubuli seminiferi, wogegen KNORR eine Begrenzung der HCG-Dosis nicht für gerechtfertigt hält, da auch Dosen von mehr als 10000 I.E. nicht zu Tubulusnekrosen führen und HCG das germinative tubuläre System nicht beeinflußt (66).
Ob eine HCG-Behandlung erfolgreich war, richtet sich nicht nur nach dem erzielten Hodendescensus, sondern vor allem nach der späteren Fertilität. Über einen herbeigeführten Descensus unter HCG wird in 0 bis 90 % der Fälle berichtet (38). Fertilität bei einseitigem Maldescensus wird in 27 % (107), in 6 von 15 Fällen (88) sowie bei 11 von 15 Patienten (68) angegeben. ALBESCU et. al. (1) beobachteten Fertilität bei allen sieben der HCG-Behandelten. Bei einer bilateralen Retention waren nach HCG 8 von 11 (1) bzw. 6 von 15 (68) Patienten fertil.

In Einklang mit den klinischen Berichten stehen histologische und tierexperimentelle Befunde, die sich im Sinne einer Zunahme der degenerativen Veränderung am dystopen Hoden durch einen negativen HCG-Effekt interpretieren lassen.
CHARNEY weist darauf hin, daß eine HCG-Behandlung nach Orchidopexie die Degeneration verstärkte (17, 18).
Experimentelle Arbeiten zeigen, daß HCG spezifische Wirkung am Hoden hat. Es verursacht am orthotopen Hoden puberaler

Versuchstiere eine Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase (als Zeichen eines degenerativen Prozesses) und der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase im Interstitium, eine Aktivitätsabnahme der SDH, in den basalen Tubulusabschnitten eine Intensitätszunahme der sauren Phosphatase. Am kryptorchen Hoden puberaler Tiere kommt es zu einer Aktivitätszunahme der Enzyme des Leydigzellkomplexes. Durch HCG läßt sich der Aktivitätsverlust der sauren Phosphatase und der LDH im Tubulusepithel nicht verhindern (132). IBACH und WEISSBACH injizierten puberalen Beagle-Rüden eine Gesamtdosis von 7.200 I.E. HCG und postpuberalen Beagle-Rüden eine Gesamtdosis von 120000 I.E. HCG, jeweils über 3 Monate verteilt. Die histologische Untersuchung der Hoden zeigte bei den puberalen und postpuberalen Beagle-Rüden eine signifikante Abnahme der Tubulusfläche als Ausdruck einer Entwicklungs- und Funktionsstörung des Hodens (60). In einer anderen experimentellen Arbeit wurde die Wirkung von HCG auf die Hodentubulusflächen puberaler und postpuberaler Hunde studiert, wobei es sich um Hunde mit einem einseitigen experimentellen Kryptorchismus und um Hunde mit beidseits normotopen Hoden handelte. Unter therapeutischen HCG-Dosen kam es bei den normotopen Hoden zu einer signifikanten Verringerung der Tubulusfläche, bei den dystopen Hoden wurde unter HCG-Therapie keine Vergrößerung der Tubulusfläche gegenüber den unbehandelt dystopen Hoden erreicht (61).

Wir führten einen weiteren Versuch mit puberalen Beagle-Rüden durch. Die Kontroll- und Versuchstiere dieser Gruppe bekamen HCG in therapeutischen Dosen injiziert, Alter der Hunde bei Versuchsbeginn 2 1/2 Monate. Die Versuchstiere hatten einen 3-monatigen unilateralen Kryptorchismus. Die Kontrolltiere wiesen eine durchschnittliche Tubulusfläche von 11.620 μm^2 auf. Die orthotopen Hoden besaßen eine durchschnittliche Tubulusfläche von 8.967,67 μm^2. Bei einer Signifikanz von $p = 0,01$ zeigten die Tubulusflächen zweier Tiere eine signifikante Abnahme. Zwei andere Tiere zeigten jedoch keine signifikante

Flächenreduzierung der orthotopen Hodentubuli.
Die dystopen Hoden mit einer durchschnittlichen Tubulusfläche von 6.014,09 μm^2 zeigten alle bei p = 0,01 einen signifikanten Unterschied.
Vergleicht man die Kontrolltiere beider experimenteller Gruppen, so zeigen die Tiere mit HCG-Applikation mit einem Durchschnittswert von 11.620,69 μm^2 eine erheblich kleinere Fläche (34 %) als die Tiere ohne HCG (17.498,95 μm^2).
Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die HCG-Tiere bei Versuchsbeginn 2 Wochen älter waren als die Hunde ohne HCG-Applikation, ist es wahrscheinlich, daß HCG in der angegebenen Dosierung beim puberalen Tier zu einer Schädigung des orthotopen Hodens führt.
Die von uns gewählte HCG-Gesamtdosis von 7200 I.E. (900 I.E. pro kg Körpergewicht) entspricht der für klinische Bedürfnisse angegebenen Dosierung bei Kleinkindern bis 10000 I.E. (104) sowie der Dosierung der Health Foundation (Genf 1973), 300 bis 800 I.E. pro kg Körpergewicht.

Bei der Behandlung des Kryptorchismus muß man heute von folgenden neuen Erkenntnissen ausgehen:

1. die kindliche Hodenentwicklung verläuft kontinuierlich (113, 114),
2. bei unilateralem Kryptorchismus ist in den ersten beiden Lebensjahren das Keimepithel im orthotopen und dystopen Hoden noch intakt (10, 22, 23, 42, 49, 50, 51, 56),
3. die anfangs noch reversiblen Degenerationen führen im weiteren Entwicklungsverlauf zu einer Schädigung aller dystopen Hoden (5, 11, 81, 75, 88, 94, 119, 125, 128). Von den orthotopen Hoden sind 50 bis 70 % geschädigt (49, 108, 129, 131, 133). In den vorliegenden Untersuchungen mußte jedoch ein Einfluß auf alle orthotopen Keimdrüsen festgestellt werden.

Somit scheint uns trotz der von einigen Autoren erst spätkindlich festgestellten Schäden, eine Behandlung entsprechend der Empfehlung der Health Foendation von 1973 im Alter von 3 Monaten bis 2 Jahren angebracht zu sein. Die HCG-Therapie sollte überdacht und die Ergebnisse der Behandlung des Kryptorchismus unter LH-RH-Applikation verfolgt werden. Das Releasing Hormon des luteinisierenden Hormons aus dem Hypothalamus führt wahrscheinlich ebenfalls zu einem Hodendescensus, ohne Tubulusschäden zu verursachen (4).

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Fertilitätsstörung ist die häufigste Komplikation des Kryptorchismus. Bilateraler Maldescensus testis schließt spätere Fertilität ziemlich sicher aus. Auch bei einseitiger Hodenfehllage ist in einem gewissen Prozentsatz mit In- oder Subfertilität zu rechnen.
In den eigenen experimentellen Untersuchungen sollte die Frage geklärt werden, ob die Verlagerung eines Hodens in die Bauchhöhle beim präpuberalen Beagle-Rüden zu einer nachfolgenden Schädigung des Tubulusapparates in beiden Keimdrüsen führt.
Als Grundlage für diese Untersuchungen wurde zunächst in einer pilot-study die normale Hodenentwicklung an 84 Beagle-Rüden verfolgt. Als Parameter für Reifung und Entwicklung des Hodenparenchyms wurde der Tubulusdurchmesser gewählt. Die Ergebnisse zeigen, daß sich der Hoden des Beagle-Rüden ebenso wie der des Menschen in der präpuberalen Phase kontinuierlich entwickelt. Während der Pubertät kommt es zwischen der 17. Woche und dem 9. Monat zu einem steilen Anstieg des Tubulusdurchmessers.
Die Auswirkungen des Kryptorchismus wurden an 9 Beagle-Rüden geprüft. Den 5 Versuchstieren wurde im Alter von 2 Monaten für die Dauer von 3 1/2 Monaten ein Hoden verlagert. Nach der Kastration wurde die Tubulusfläche in beiden Hoden ermittelt. Gleichzeitig wurde diesen Tieren die Hypophyse entnommen. Morphometrische Untersuchungen im Bereich des Hypophysenvorderlappens sollten möglicherweise auftretende reaktive Veränderungen bei einseitigem experimentellen Kryptorchismus nachweisen. Hierzu wurden

die Flächen-Volumenprozente, die Kern-Plasma-Relation, der Zell- und der Kerndurchmesser der Prolaktin- und Gonadotropin-Zellen bestimmt.

Eine weitere Tiergruppe - bestehend aus 4 Beagle-Rüden im Alter von 10 Wochen - erhielt nach einseitiger Hodenverlagerung über die Dauer von 3 Monaten HCG. Die Gesamtdosis betrug 7200 I.E. (Einzeldosis 300 I.E.). Die 2 Kontrolltiere wurden ebenfalls mit HCG behandelt, ohne daß jedoch ein Kryptorchismus bestand. Um die Auswirkungen dieser in der Klinik üblichen Hormonbehandlung zu objektivieren, wurde auch hier die Tubulusfläche in beiden Hoden ermittelt.

Nach den Ergebnissen der eigenen experimentellen Untersuchungen kommt es bei einseitigem Kryptorchismus zu einer beidseitigen Keimdrüsenschädigung. Alle dystopen und orthotopen Hoden der 5 Versuchstiere zeigten gegenüber den 4 Kontrolltieren nach 3 1/2 Monaten eine signifikante Wachstumsverzögerung des Tubulus.

Unter HCG wiesen die dystopen Hoden aller 4 Versuchstiere ebenfalls eine deutliche - und gegenüber den 2 Kontrolltieren signifikante - Schädigung auf. Die orthotopen Hoden von 2 Versuchstieren hatten einen signifikanten Wachstumsverlust; jedoch unterschied sich der Mittelwert aller orthotopen Hoden der Versuchstiere nicht signifikant von dem der Kontrollen.

An der Hypophyse konnte mit Hilfe eines semiquantitativen Verfahrens nach dem Prinzip des Punktzählverfahrens kein Einfluß des experimentellen unilateralen Kryptorchismus auf die Gonadotropin- und Prolaktin-Zellen nachgewiesen werden.

Unsere Untersuchungen bestätigen die zwischenzeitlich allgemein bekannte Tatsache, daß eine einseitige Hodenfehllage zu einer beidseitigen Keimdrüsenschädigung führen kann. Diese Schädigung ist experimentell auslösbar, muß also nicht angeboren sein. Sie wurde von uns morphometrisch durch Bestimmung der Tubulusfläche objektiviert, ist aber in der Klinik in Form von Fertilitätsstörungen bei Patienten mit Kryptorchismus seit langem bekannt.
Da durch HCG beim Beagle-Rüden in einigen Fällen eine Schädigung ausgelöst wurde, sollte die Hormontherapie des Kryptorchismus zumindest hinsichtlich ihrer Dosierung überprüft werden. Ansonsten sollte man sich bei der Behandlung von Patienten mit Maldescensus testis an die Empfehlungen der Health Foundation halten.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBESCU, J.Z.
C. BERGADA
M. CULLEN
Male fertility in patients treated for cryptorchidism before puberty
Fertil.Steril. 22, 829-833 (1971)

2. ALTWEIN, J.A.
R.F. GITTES
Untersuchungen der hypophysär-gonadalen Wechselbeziehungen beim experimentellen Kryptorchismus
1. Symposium f. exp. Urol., Köln.
Abstracta 2, S. 2

3. BANDHAUER, K.
Die Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen
Helv.Chir.Acta 38, 443-477 (1971)

4. BARTSCH, G.
J. FRICK
Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism
Andrologia 6, 197 (1974)

5. BAY, V.
P. MATTHAES
C. SCHIRREN
Morphologische Befunde bei Hodenhochstand
Chirurg 39, 331-333 (1968)

6. BECKER, H.
K.H. GASTEYER
Behandlung der Lageanomalien des Hodens
Med.Klinik 14, 644 (1969)

7. BIERICH, J.R.
Moderne Gesichtspunkte zum Problem des Hodenhochstandes
Internist 8, 42-46 (1967)

8. BIERICH, J.R.
Über Hodenhochstand
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 329 (1970)

9. BORGWARDT, G.
Die Retentio testis und ihre Behandlung
Münch.Med.Wochschr. 109, 1299 (1967)

10. BRANDESKY, G.
H. REGELE
Histologische Untersuchungen beim Leistenhoden
Monatsschr.Kinderheilkd. 121, 611 (1973)

11. BRAREN, F.
Vergleichende Untersuchungen am spontan descendierten Hoden bei einseitigem Kryptorchismus
Endokrinologie 38, 29-45 (1959)

12. CANLORBE, P.
Traitement et avenir des cryptorchid
Rev.Port.Pediatr.Pueric. 28, 281-298 (1965)

13. CANLORBE, P.
J.CL. LANGE
Prognose des Kryptorchismus
Münch.Med.Wochschr. 110, 2203 (1968)

14. CANLORBE, P.
J. CL. LANGE
Diagnosi delle criptorchidie
Minerva Med. 59, 5173-5176 (1968)a)

15. CHALKEY, H.W.
Method for the quantitative morphologie analysis of tissue
J.Nat.Concer Inst. 4, 47 (1943)

16. CHARNEY, C.W.
A.S. CONSTON
D.R. MERANZE
Development of the testis: A histologic study from birth to maturity with some notes on abnormal variations
Fertil.Steril. 3, 461 (1952)

17. CHARNEY, CH.W. The spermatogonic potential of the undescended testis before and after treatment
J.Urol. 83, 697-705 (1960)

18. CHARNEY, CH.W.
W. WOLGIN The management of cryptorchism
Surg.Gynecol.Obstet. 102, 177-186 (1956)

19. CHOWDHURY, A.K.
E. STEINBERGER The influence of a cryptorchid milieu on the initiation of spermatogenesis in the rat
J.Reprod.Fertil. 29, 173-178 (1972)

20. CLEGG, E.J. Studies on artificial cryptorchidism: degenerativ changes in germinal epithelium of rat testis
J.clin.Endocrinol.Metab. 27, 241 (1963)

21. COHN, B.D. Histology of the cryptorchid testis
Surgery 62, 536 (1967)

22. COOPER, E.R.A. The histology of the retained testis in the human subject at different ages and its comparison with the scrotal testis
J.Anat. 64, 5 (1929)

23. CUMMINS, J.M.
T.D. GLOVER Artificial cryptorchidism and fertility in the rabbit
J.Reprod.Fertil. 23, 423-433 (1970)

24. DITTRICH, H.
A. SIGEL
Hodentorsion
In A. SIGEL: Lehrbuch der Kinderurologie, Stuttgart, Thieme Verlag 1971

25. DOEPFMER, R.
Die Häufigkeit des Hodenhochstandes unter Berücksichtigung anderer Abweichungen von der Norm
Arch.klin.exp.Derm. 227, 703-707 (1966)

26. DOEPFMER, R.
W. NIENABER
Die einseitige Hodendystopie (Kryptorchismus)
Münch.Med.Wochenschr. 46, 2096-2101 (1964)

27. EISENHUT, L.
R. HOHENFELLER
Die Spätergebnisse der Kryptorchismus-Behandlung und die resultierenden Folgerungen für die prophylaktische Medizin
Ann.Pädiat. (Basel) 203, 157 (1964)

28. EL ETREBY, M.F.
U. TÜSHAUS
Differentialfärbung zur Darstellung von Wachstumshormon und Prolaktin produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens
Histochemie 33, 121 (1973)

29. EL ETREBY, M.F.
P. GÜNZEL
Prolaktinzell-Tumoren im Tierexperiment und beim Menschen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)
23, Nr. 12, 1768-1790 (1973)

30. EL ETREBY, M.F.
Persönliche Mitteilung 1974

31. FARRINGTON, G.H. Histologic observations in cryptorchidism: the congenital germinal-cell deficiency of the undescended testis
J.pediatr.Surg. 4, 606-613 (1969)

32. FARRINGTON, G.H. Germinal cell deficiency of the undescended testis: A congenital defect
Surg.Forum 20, 540 (1969)

33. FRICK, J.
H. MARBERGER Zum Problem der Retentio testis
Wien.Klin.Wochenschr. 12, 213 (1965)

34. GASSER, G.
L. EISENHUT
H. LEEB Klinik und operative Therapie des Kryptorchismus
Wien.Med.Wochenschr. 116, 313 (1966)

35. VAN GELDEREN, H.H. Spontane Indaling van kryptorche Testes
Nederl.T.Geneesk. 114, 544 (1970)

36. GLAGOLEFF, A.A. On the geometrical methods of quantitative mineralogie analyses of rocks
Trans.Inst.Exon.Min., Moskau 59 (1933)
zit.nach SITTE (1967)

37. GLOVER, T.D. Experimental induction of seminal degeneration in rabbits
Proc.Soc.Study Fertil. 10, 80-94 (1958)

38. GROSS, E.
C. JEWETT Surgical experiences from 1222 operations for undescended testis
J.Amer.Med.Ass. 160, 634 (1956)

39. HAASE, G.
G. MÜLLER
S. ROMBERG
Zur Therapie des Kryptorchismus
Zentralbl.Chir. 94, 1215-1219 (1969)

40. HANSEN, T.S.
Fertility in operatively treated and untreated cryptorchism
Proc.Roy.Soc.Med. 42, 645 (1949)

41. HAUG, H.
Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt
Z.Anat.Entwicklungsgesch. 118, 302-312 (1955)

42. HECKER,W.CH.
Möglichkeiten der operativen Korrektur männlicher Fertilitätsstörungen
Dtsch.Med.Wochenschr. 93, 1026 (1968)

43. HECKER, W.CH.
Behandlung des Kryptorchismus in der Pubertät
Med.Klinik 64, 563 (1969)

44. HECKER, W.CH.
Neue Gesichtspunkte zum Kryptorchismusproblem
Münch.Med.Wochenschr. 35, 1125 (1971)

45. HECKER, W.CH.
F. BRAREN
Zur Therapie der Hodenretention unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors
Ärzt.Wochenschr. 13, 83 (1958)

46. HECKER, W.CH.
R. DAUM
H. HIENZ
Beitrag zum Kryptorchismusproblem
Dtsch.Med.Wochenschr. 89, 2177 (1964)

47. HECKER, W.CH.
R. DAUM
H. HIENZ
Bioptische Befunde beim Kryptorchismus in ihrer Bedeutung für Operationszeitpunkt und spätere Fertilität
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 308, 579 (1964)

48. HECKER, W.CH.
H. HIENZ
R. DAUM
G. HOLLMANN
Zum Kryptorchismusproblem. Vergleichende morphologische und statistische Untersuchungen an beiden Hoden bei ein- und beidseitiger Dystopie
Dtsch.Med.Wochenschr. 92, 786 (1967)

49. HECKER, W.CH.
H. HIENZ
W. MENGEL
Frühbehandlung des Maldescensus testis. Eine Konsequenz neuer bioptischer Untersuchungen
Dtsch.Med.Wochenschr. 97, 1325 (1972)

50. HEDINGER, CHR.
Über den Zeitpunkt frühest erkennbarer Hodenveränderungen beim Kryptorchismus des Kleinkindes
Verh.Dtsch.Ges.Path. 55, 172 (1971)

51. HEDINGER, CHR.
Diagnostischer und prognostischer Wert der Hodenbiopsie
Schweiz.Med.Wochenschr. 101, 1084 (1971)

52. HEINEMANN, I.
Das histochemische Verhalten einiger Enzyme des Hodens unter den Bedingungen des experimentellen unilateralen Kryptorchismus beim HCG behandelten Hund
Inaug.Diss. Bonn 1975

53. HENNIG, A. Das Problem der Kernmessung
Mikroskopie 12, 174 (1957)

54. HENNIG, A. Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie
Zeiss-Werkz. 30, 78-86 (1958)

55. HENNIG, A. Fehlerbetrachtungen zur Volumenbestimmung an der Integration ebener Schnitte. In: Quantitative Methoden in der Morphologie
Hrsg.v.E.R. WEIBEL und H. ELIAS,
Berlin, Springer 1967

56. HÖSLI, P.O. Zur Problematik der Behandlung des Kryptorchismus
Act.Urol. 2, 107 (1971)

57. HÖSLI, P.O. Zum Kryptorchismus: Welches ist der optimale Zeitpunkt der Behandlung?
Schweiz.Med.Wochenschr. 101, 1090-1096, (1971)b)

58. HOLZNER, H.
G. GASSER Hodenbiopsie bei Kryptorchismus
Wien.Med.Wochenschr. 116, 311 (1966)

59. IBACH, B. Stadieneinteilung der normalen Spermatogenese des Hundes und Einbau von ^{3}H-Thymidin in die Spermatocyten I des orthotopen Hodens bei experimentell unilateralem Kryptorchismus
Inaug.Diss. Bonn 1974

60. IBACH, B.
L. WEISSBACH
Die Wirkung von HCG auf den Hodentubulus puberaler und postpuberaler Hunde
Kolloquium Maldescensus testis, Tübingen Februar 1976

61. IBACH, B.
L. WEISSBACH
K. WESENER
Effect of Human Chorionic Gonadotrophin on the Dog Seminiferous Tubule, with and without Experimental Unilateral Cryptorchism
Urol.Res. 3, 25-30 (1975)

62. IGBOELI, G.
R.H. FOOTE
Changes in epididymal spermatozoa in the testes of rabbits after experimental cryptorchidism
J.exp.Zool. 170, 489-497 (1969)

63. KARCHER, G.
Die Fertilität des behandelten pathologischen Hodenhochstandes (Bauch- und Leistenhoden) unter besonderer Berücksichtigung des Zeitpunktes der hormonellen bzw. operativen Therapie
Langenbecks Arch.Chir. 317, 288 (1967)

64. KIESEWETTER, W.B.
W.R. SHULL
G.H. FETTERMAN
Histologie changes in the testis following anatomically successful orchidopexy
J.Pediatr.Surg. 4, 59-65 (1969)

65. KIESEWETTER, W.B.
Undescended Testes: surgery and its results
Am. Surg. 37, 20-24 (1971)

66. KNORR, D.
Die Hormontherapie der Retentio testis
Arch.klin.exp.Derm. 227, 707-711 (1966)

67. KNORR, D.
Diagnose und Therapie der Descensusstörung des Hodens
Pädiat.Prax. 9, 299-304 (1970)

68. KNORR, D.
Keimdrüsenerkrankungen
Monatsschr.Kinderheilkd. 121, 631 (1973)

69. KRAUSE, H.-H.
Eine neue quantitative Methode zur Beurteilung der Spermatogenese und ihre Anwendung bei Untersuchungen über die Spermatogenese der Hoden von Ratten mit hereditär bedingter unilateraler Descensusstörung
Acta endocrinol.(Suppl) 152, 32 (1971)

70. LANGE, J.Cl.
Les Cryptorchidies (Etude de 145 cas) II. Embryologie
Ann.Pediatr.(Paris) 13, 249-278 (1966)

71. LEESON, T.S.
C.R. LEESON
Experimental cryptorchidism in the rat
Invest.Urol. 8, 127-144 (1970)

72. MACK, W.S.
L.S. SCOTT
M.A. FERGUSON-SMITH
B. LENNOX
Ectopic testis and true undesceded testis: A histological comparison
Path.Bact. 82, 439 (1961)

73. MADDOCK, W.W.
W.O. NELSON
The effects of chorionic gonadotropin in adult men: increased estrogen and 17-ketosteroid excretion, gynecomastia, Leyding cell stimulation and seminiferous tubule damage
J.clin.Endocrinol.Metab. 12, 985 (1952)

74. MANCINI, R.E.
E. ROSEMBERG
M. CULLEN
J.C. LAVIERI
O. VILAR
E. BERGADA
J.A. ANDRADA
Cryptorchid and scrotal human testis. I. Cytological, cytochemical and quantitative studies.
J.clin.Endocrinol.Metab. 25, 927 (1965)

75. MENGEL, W.
W.CH. HECKER
H.A. HIENZ
Die neue Auffassung zur Behandlung des Kryptorchismus. Termin zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr
Chir.Prax. 17, 327 (1973)

76. MICHELSON, L.
Studies on male fertility. Bilateral lesions of the genital organs simulating unilateral involvement
Fertil.Steril. 3, 316 (1952)

77. MÖNKS, B.R.
Ergebnisse von Tubulusmessungen an Hoden puberaler Hunde unter verschiedenen Bedingungen des experimentellen unilateralen Kryptorchismus
Inaug.Diss. Bonn 1975

78. MOORE, C.R.
Testicular reactions in expermental cryptorchidism
Amer.J.Anat. 34, 269-316 (1924)

79. NAKANE, P.K.
G.B. PIERCE
Enzyme labeled antibodies for light and electron microscopic localization of tissue antigen
J.Cell.Biol. 33, 307 (1967)

80. NELSON, W.O.
Mammalian spermatogenesis: Effect of experimental cryptorchidism in the rat and non-descent of the testis in man
Recent Progr.Horm.Res. 6, 29-62 (1951)

81. NELSON, W.O.
Interpretation of testicular biopsy
J.Amer.Med.Ass. 151, 449 (1953)

82. NELSON, W.O.
Some problems of testicular function
J. Urol. 69, 325 (1953)

83. NICOLL, CH.S.
J. MEITES
Prolactin Secretion in vitro: Effects of Gonadal and Adrenal Cortical Steroids
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 117, 579 (1964)

84. NIERMANN, H.
Eigene Erfahrungen bei der Behandlung des Hodenhochstandes
Arch.klin.exp.Derm. 227, 718 (1966)

85. NIERMANN, H.
Probleme der menschlichen Fortpflanzung
Hippokrates 22, 845 (1968)

86. NIERMANN, H.
Die Hodenretention aus der Sicht des Andrologen
Endokrinologischer Arbeitstag, Münster 1972

87. NUMANOGLU, I.
I. KÖKTÜRK
O. MUTAF
Light and electron microscopic examinations of undescendet testicles
J.Pediatr.Surg. 4, 614 (1969)

88. ÖRÖSCHOLDT, M. Spermatographische Nachuntersuchungen nach HCG behandelten Hodenhochstand. Inaug.Diss. München 1972

89. ORTLIEB, R. Maldescensus testis Ärztl.Praxis 11

90. PASTEELS, J.C. in L. MARTINI M. MOTTA F. FRASCHINI Control of Prolaction Secretion The Hypothalamus, 385 Academic Press, New York, London (1970)

91. PATTON, B.M R. PHILPOTT The shrinkage of embryos in the process preparatory to sectioning Anat. Rec. 20, 393 (1921)

92. POPOVIĆ, S. Novija shvatanja problema nespu stenog testisa u decijoh hirurskoj praksi Med.Glas. 23, 68 (1969)

93. RABOCH, J. Z. ZAHOR Ein Beitrag zum Studium der inkretorischen Hodenfunktion bei Kryptorchismus Endokrinologie 33, 160 (1956)

94. RABOCH, J. L. STARKA Plasmatic testosterone in bilateral cryptorchids in adult age Andrologie 4, 107-112 (1972)

95. RAMTHOR, W. Über die Lageanomalien der Hoden Z.aerztl.Fortbild.(Jena) 64, 1008, (1970)

96. RAVA, A.
Qualitative und quantitative histologische Befunde am dystopen und orthotopen Hoden des Hundes beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus
Inaug.Diss. Bonn 1975

97. RICCI, G.
M. GUGLIELMI
S. PEDRAZZOLI
A. OTTOLENGHI
Le alterazioni istologische del testicolo nel criptorchidismo
Chir.Pat.Sper. 17, 456 (1969)

98. ROBINSON, J.N.
Some observations on the cryptorchid testis
J.Urol. 71, 726 (1954)

99. ROSIANU, I.
V. FUFEZAN
L. GEORGGESCU
Rezultate tardive in criptorhidia operata
Pediatria (Bucur) 18, 87 (1969)

100. SADI, A.
Experimental cryptorchidism in rats and its influence on spermatogenic function
Urol.int. 5, 232 (1957)

101. SALLE, B.
CH. HEDINGER
R. NICOLE
Significance of testicular biopsies in cryptorchisdism in children
Acta Endocrinol. 58, 67 (1968)

102. SAR, M.
J. MEITES
Effects of Progesteron, Testosterone and Cortisol on Hypothalamic Prolactin-inhibiting Factor and Pituitary Prolactin Centent
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 127, 426 (1968)

103. SAUER, CH. — Das histochemische Verhalten einiger darstellbarer Enzyme von präpuberalen und postpuberalen Hunden unter den Bedingungen des experimentellen unilateralen Kryptorchismus
Inaug.Diss. Bonn 1976

104. SCHERING — Schering Information "Androgene"
Berlin 1972

105. SCHIRREN, C.
O. STEENO — Ergebnisse der Hodenhochstandstherapie
Arch.klin.exp.Derm. 227, 726 (1966)

106. SCOTT, L.S. — Unilateral cryptorchidism
J.Reprod.Fertil. 2, 54 (1961)

107. SEGUY, E. — Ectopie testiculaire et sterilite masculine
These Paris 1961

108. SHIRAI, M.
S. MATSUSHITA
S. ICHIJO
M. TAKEUCHI — Histological changes of the scrotal testis in unilateral cryptorchidism
Tohoku J. exp.Med. 90, 363 (1966)

109. SITTE, H. — Morphometrische Untersuchungen an Zellen
In: Quantitative Methode in der Morphologie
Hrsg.v.E.R. WEIBEL und H. Elias
Berlin Springer 1967

110. SOHVAL, A.R.
Testicular dysgenesis as an etiological factor in cryptorchidism. J.Urol. 72, 695 (1954)

111. SOHVAL, A.R.
Histopathology of cryptorchidism. Am.J.med.16, 346 (1954)

112. SOHVAL, A.R.
L.J. SOFFER
Congenital familial testicular deficiency
Am.J.med. 14, 328 (1953)

113. STÄDTLER, F.
Die normale und gestörte präpuberale Hodenentwicklung des Menschen
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1973

114. STÄDTLER, F.
R. HARTMANN
Histologische und morphometrische Untersuchungen zum präpuberalen Hodenwachstum bei normal entwickelten und zerebral geschädigten Knaben
Dtsch.med.Wochenschr. 97, 104 (1972)

115. STÄDTLER, F.
J.G. MOORMANN
R. HARTMANN
Morphologische und histochemische Untersuchungen am kindlichen Hoden unter besonderer Berücksichtigung des Kryptorchismus
Saar.Ärztebl. 8, 430 (1970)

116. STOWELL, R.E.
Effect on tissue volume of various methods of fixation, dehydration, and embedding
Sain Technol. 16, 67 (1941)

117. STRAUB, E. Probleme des Pathologischen Hodenhochstands
Monatsschr.Kinderheilkd. 117, 401 (1969)

118. SWOBODA, W. Diagnose und Therapie der Descensusstörungen des Hodens
Pädiat.Prax. 9, 215 (1970)

119. TITTERT, D. Quantitativ histomorphometrische Untersuchungen mittels Punktzählverfahren am orthotopen Hoden des Hundes bei experimentell unilateralem Kryptorchismus mit und ohne HCG-Behandlung
Inaug.Diss. Bonn 1975

120. TREPPMANN, J. Histometrische Untersuchungen an quergeschnittenen Hodentubuli geschlechtsreifer Hunde mit experimentellem unilateralem Kryptorchismus unter HCG
Inaug.Diss. Bonn 1976 (in Vorbereitung)

121. UFFREDUZZI, O. Die Pathologie der Hodenretention
Arch.f.Klin.Chir. 100, 1151 (1913)

122. USADEL, K.H.
K. SIMON
K. SCHÖFFLING Morphologische Untersuchungen an Hoden spontan kryptorcher Ratten nach Orchidopexie
Acta endocrinol. (Suppl) 152, 31 (1971)

123. WALSH, P.C.
R.S. SWERDLOFF Experimental cryptorchism: Effect on serum LH and FSH in the rat
Urol.Res. 1, 22 (1973)

124. WANGENSTEEN, O.H. The undescended testis. An experimental and clinical study
Arch.Surg. 14, 663 (1927)

125. WEISSBACH, L. Histomorphometrische, autoradiographische und enzymhistochemische Untersuchungen am puberalen und postpuberalen Hundehoden unter den Bedingungen des experimentell unilateralen Kryptorchismus mit und ohne HCG-Applikation.
Inaug. Habilitation Bonn 1975

126. WEISSBACH, L. Neue Auspekte der Hodendescensusstörungen
Z.f.Allgemeinmed. 19, 855-860 (1975)

127. WEISSBACH, L. Neue Wege bei der Behandlung der Hodendescensusstörungen
Therapiewoche 26, 4428-4430 (1976)

128. WEISSBACH, L.
B. IBACH Neue Aspekte zur Bedeutung und Behandlung von Hodendescensusstörungen
Klin.Pädiat. 187, 289-300 (1975)

129. WEISSBACH, L.
B. IBACH Morphometrische Untersuchungen beim unilateralen Kryptorchismus
Fortschritte der Fertilitätsforschung III, Grosse Verlag, Berlin 1976

130. WEISSBACH, L.
K. MEDENBACH Die Klebeorchidopexie - eine neue Methode der Hodenfixierung bei Kryptorchismus
Ver.Ber.Dtsch.Ges.Urol. 25, 340 (1974)

131. WEISSBACH, L.
R. MÜLLER
Histometrische Untersuchungen am puberalen Hundehoden beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus
Z.Kinderchir. 16, 53 (1975)

132. WEISSBACH, L.
I. HEINEMANN
H.G. GOSLAR
Histochemische Untersuchungen beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes nach HCG-Behandlung
Acta histochem. 52, 62-70 (1975)

133. WEISSBACH, L.
CH. SAUER
H.G. GOSLAR
Enzymhistochemische Untersuchungen zur Wirkung des experimentellen Kryptorchismus am dystopen und orthotopen Hundehoden
Acta histochem. 49, 261-269 (1974)

134. WIESE, U.
Histometrische Untersuchungen am präpuberalen Hundehoden beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus
Inaug.Diss. Bonn 1975

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. L. WEISSBACH danken, dessen Hilfe und Anregung viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Herrn Dr. med. vet. M. F. EL ETREBY von der Firma Schering, Bergkamen, Berlin, danken wir für die freundliche Unterstützung bei den Arbeiten an der Hypophyse.

VI. LEBENSLAUF

Am 4. Juli 1947 wurde ich als erstes Kind des Elektromonteurs Karl Eggen und seiner Ehefrau, Elisabeth, geb. Kröppel, in Mönchengladbach geboren.
Ostern 1954 wurde ich in die katholische Volksschule "Franz-Wamich" zu Mönchengladbach eingeschult.
Von 1958 bis zum 13. März 1964 besuchte ich die Städtische Realschule für Jungen in Mönchengladbach. Dort erhielt ich das Abschlußzeugnis.
Im September 1966 beendete ich eine zweieinhalbjährige Lehre als Vermessungstechniker.
Anschließend besuchte ich von November 1966 bis zum 31. Januar 1969 das Erzbischöfliche Friedrich-Spee-Kolleg (Institut zur Erlangung der Hochschulreife) in Neuss. Am 29. Januar 1969 erwarb ich das Reifezeugnis.
Nach Ableistung eines sechsmonatigen Krankenpflegepraktikums begann ich zum Wintersemester 1969/1970 das Studium der Medizin an der Universität Bonn. Dort war ich bis zum Ende des Studiums immatrikuliert.
Mein Vorphysikum bestand ich nach dem Sommersemester 1970, mein Physikum nach dem Wintersemester 1971/1972.
Während der klinischen Semester famulierte ich 6 Wochen an der Nervenklinik der Universität Bonn und 8 Wochen an der Rheinischen Landesklinik für Sprachgestörte in Bonn.
Das Examen legte ich im Juni 1975 ab.
Während meiner Medizinalassistentenzeit wurde ich 4 Monate auf der Chirurgischen Abteilung und 8 Monate auf der Inneren Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses zu Thuine ausgebildet.
Zur Zeit arbeite ich als Assistensarzt in der Inneren Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Thuine / Kreis Lingen.